Pest Management Regulatory Agency
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire

Regulatory Note

REG2003-05

Imiprothrin

The active ingredient, imiprothrin, the associated manufacturing concentrate (Pralle® Manufacturing Use Product) (both from Sumitomo Chemical Company), and Multicide Intermediate 2734, MA and the end-use product, Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (both from McLaughlin Gormley King Co.), have been granted temporary registration under Section 17 of the Pest Control Products (PCP) Regulations.

The end-use product, Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 is intended for domestic use to control cockroaches, ants and other household pests.

This Regulatory Note provides a summary of data reviewed and the rationale for the regulatory decision regarding these products.

(publié aussi en français)

May 15, 2003

This document is published by the Alternative Strategies and Regulatory Affairs Division, Pest Management Regulatory Agency. For further information, please contact:

Publications Coordinator
Pest Management Regulatory Agency
Health Canada
2720 Riverside Drive
A.L. 6605C
Ottawa, Ontario
K1A 0K9

Internet: pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Information Service:
1-800-267-6315 or (613) 736-3799
Facsimile: (613) 736-3798

ISBN: 0-662-34055-8
Catalogue number: H113-7/2003-5E

© Her Majesty the Queen in Right of Canada, represented by the Minister of Public Works and Government Services Canada 2003

All rights reserved. No part of this information (publication or product) may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical photocopying, recording or otherwise, or stored in a retrieval system, without prior written permission of the Minister of Public Works and Government Services Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Foreword

Health Canada's Pest Management Regulatory Agency (PMRA) has issued temporary registrations for the insecticide Imiprothrin Technical Grade and Pralle® Manufacturing Use Product, manufactured by Sumitomo Chemical Company, Ltd., and the associated end-use products, Multicide® Intermediate 2734 and Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, produced by the McLaughlin Gormley King Company (MGK), for the control of cockroaches, ants and other household pests.

Sumitomo Chemical Company will be carrying out additional studies (a subchronic neurotoxicity study and a developmental neurotoxicity study to further define the neurotoxic potential of imiprothrin) and will provide data on the transformation of the cyclopropanecarboxylic moiety of the imiprothrin molecule as a result of hydrolysis, as a condition of the temporary registrations. Following the review of the additional information, the PMRA will publish a proposed registration decision document and request comments from interested parties before proceeding with a final regulatory decision.

Table of Contents

1.0 The active substance, its properties, uses, proposed classification and labelling 1
1.1 Identity of the active substance and preparation containing it 1
1.2 Physical and chemical properties of active substance 2

2.0 Methods of analysis 4
2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured 4
2.2 Method for formulation analysis 4

3.0 Impact on human and animal health 4
3.1 Effects having relevance to human and animal health arising from exposure to the active substance or to impurities in the active substance or to their transformation products 4
3.2 Toxicology end-point selection for handler and bystander risk assessment 6
3.3 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to impurities contained in it 7
3.3.1 Handler exposure assessment 7
3.3.2 Bystanders 8
3.3.3 Workers 9

4.0 Residue 9

5.0 Fate and behaviour in the environment 9
5.1 Summary of the fate and behaviour of imiprothrin in the environment 9
5.1.1 Transformation 9
5.1.2 Mobility 9
5.1.3 Transformation products 10
5.2 Expected environmental concentrations 10

6.0 Effects on non-target species 10
6.1 Terrestrial species 10
6.2 Aquatic species 10
6.3 Environmental risk assessment 10
6.4 Mitigative measures 10
6.5 Outstanding data requirements and clarifications 11

7.0 Integrated efficacy summary 11
7.1 Effectiveness against household pests 11
7.2 Integrated pest management and the development of imiprothrin resistance ... 12

8.0 Toxic Substances Management Policy 12

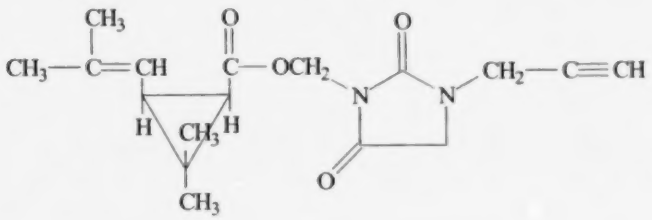
9.0 Regulatory decision 13

List of abbreviations 15

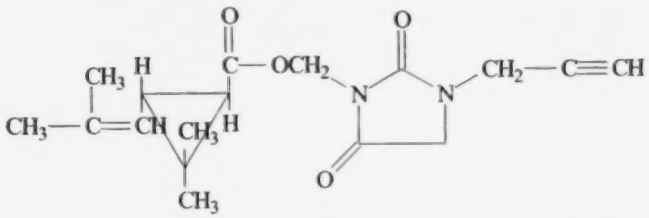
Appendix I Summary table of the toxicity studies with imiprothrin 17

1.0 The active substance, its properties, uses, proposed classification and labelling

1.1 Identity of the active substance and preparation containing it

Common name:	Imiprothrin
Function:	Insecticide
Chemical name: (International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC)):	2,5-dioxo-3-prop-2-ynylimidazolidin-1-ylmethyl(1R)-*cis*,*trans*-2,2-dimethyl-3-(2-methylprop-1-enyl)cyclopropanecarboxylate
(Chemical Abstracts Service (CAS)):	[2,5-dioxo-3-((2-propynyl)-1-imidazolidinyl]methyl)imidazolidin-1-2,2-dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl)cyclopropanecarboxylate
CAS number:	72963-72-5
Molecular formula:	$C_{17}H_{22}N_2O_4$
Molecular weight:	318.37
Structural formula:	

(1R,3S)- or (1R)-cis- isomer of imiprothrin



(1R,3R)- or (1R)-trans- isomer of imiprothrin

Nominal purity of active:	92.2%
Identity of relevant impurities of toxicological, environmental or other significance:	The technical grade imiprothrin does not contain any impurities or microcontaminants known to be Toxic Substances Management Policy (TSMP) Track 1 substances

1.2 Physical and chemical properties of active substance

Technical product: Imiprothrin® Technical Grade

Property	Result	Comments
Colour and physical state	Amber, viscous liquid	
Odour	Slightly sweet	
Melting point or range	Not applicable	
Boiling point or range	Degradation of the technical material occurs before a boiling point is reached.	
Specific gravity	1.122	
Vapour pressure at 25°C	1.86×10^{-6} Pa	Non-volatile
Henry's law constant at 20°C	6.25×10^{-6} Pa	Non-volatile
UV or visible spectrum	No absorbance observed in the UV or visible range of spectrum	Low potential for phototransformation
Solubility (mg/L) in water at 20°C	pH: 6.5 — mg/L: 93.5	Soluble
Solubility (g/L) in organic solvents	Solvent: *n*-octanol — Solubility: soluble methanol — soluble acetonitrile — soluble acetone — soluble hexane — 6.2 g/L	
n-Octanol–water partition coefficient (log K_{ow})	pH: 6.2–6.6 — log K_{ow}: 2.9	Potential for bioconcentration or bioaccumulation
Dissociation constant	Not applicable Compound does not dissociate	

Property	Result	Comments
Stability (temperature, metal)	Stable for 14 days at 54°C Stable when in contact with resin-coated steel and uncoated steel	

Manufacturing concentrate: Multicide® Intermediate 2734

Guarantee (expressed as nominal value):

imiprothrin	8.0%
d-phenothrin	10.0%
N-Octyl bicycloheptene dicarboximide(MGK®264)	20.0%

Manufacturing concentrate: Pralle® Manufacturing Use Product

Guarantee (expressed as nominal value):

imiprothrin	50.5%

End-use product: Multicide® Pressurized Roach Spray 27341

Property	Result
Colour	Opaque white
Odour	Petroleum distillate
Physical state	Liquid
Formulation type	Pressurized spray
Guarantee (expressed as nominal values)	Imiprothrin 0.40% *d*-Phenothrin 0.50% N-Octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK®264) 1.00%
Container material and description	Lined, metal aerosol container
Specific gravity	0.900 at 20°C
pH of 1% dispersion in water	6.7
Oxidizing or reducing action	Not an oxidizing or reducing agent
Storage stability	Chemically stable for 12 months at 37.8°C (100°F)
Explodability	Not applicable

2.0 Methods of analysis

2.1 Methods for analysis of the active substance as manufactured

A gas chromatographic (GC) method was used for the determination of the active substance and two GC methods were used to determine the significant structurally related impurities (content ≥0.1%) in the technical product. The methods have been shown to have satisfactory specificity, linearity, precision and accuracy.

2.2 Method for formulation analysis

A GC method was used for the determination of active substance in the formulation. The method has been shown to have satisfactory specificity, linearity, precision and accuracy and is suitable for use as an enforcement analytical method.

Conclusion: the product chemistry data for Imiprothrin® Technical Grade, the manufacturing intermediates Pralle® Manufacturing Use Product and Multicide® Intermediate 2734, and the end-use product Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 are complete. The technical material was fully characterized and the specifications were supported by the analysis of seven batches for active ingredient and impurities using specific and validated methods of analysis. The technical material is not expected to contain any impurities or microcontaminants known to be TSMP Track 1 substances. The required chemical and physical properties of the technical material and the end-use product were determined using acceptable methods. A fully validated GC method for the determination of the active ingredient in the formulation was provided.

3.0 Impact on human and animal health

3.1 Effects having relevance to human and animal health arising from exposure to the active substance or to impurities in the active substance or to their transformation products (refer to Appendix I)

Toxicokinetic studies in rats with the cis and trans isomers of imiprothrin revealed rapid absorption with excretion primarily in urine, coupled with smaller amounts excreted in feces and expired air. There was no apparent sex difference in rate and extent of absorption and excretion, although administration of the trans isomer resulted in higher blood concentrations than the cis isomer. Imiprothrin was widely and relatively evenly distributed to the tissues, with the highest proportion observed in the liver. No apparent sex differences were noted in tissue distribution or metabolite profile. Imiprothrin was extensively metabolized, with up to 11 different urinary metabolites and up to 15 different fecal metabolites detected after administration of the cis isomer. Administration of the trans isomer resulted in the detection of 11 urinary and 12 fecal metabolites. The main metabolic reactions included cleavage of the ester linkage and dehydroxymethylation of the resultant alcohols, hydroxylation of the imidazolidine ring, dealkylation of the 2-propynyl group and oxidation at the ω-*trans*-methyl group in the isobutenyl side chain.

Imiprothrin is moderately toxic via the oral route of exposure, slightly toxic via the inhalation route and of low toxicity via the dermal route of exposure. It is non-irritating to eyes and minimally irritating to skin. Imiprothrin is considered to possess sensitization potential. Clinical signs of toxicity were observed following oral and inhalation exposure and included (but were not limited to) ataxia, irregular respiration, urinary incontinence, tiptoe gait and tremors.

Acute toxicity studies with Pralle® Manufacturing Use Product (54.8% imiprothrin) revealed low toxicity via the oral, dermal and inhalation routes of exposure. Clinical signs of toxicity following oral and inhalation exposure were similar to those reported for technical imiprothrin. Pralle® Manufacturing Use Product was non-irritating to skin and minimally irritating to eyes. Skin sensitization testing failed to elicit a positive response using the same test methods as those employed to assess the sensitization potential of the technical active ingredient.

The acute toxicity profile of Multicide® Intermediate 2734 (16% imiprothrin plus other active ingredients) indicated low toxicity via the oral, dermal and inhalation routes of exposure. Although no mortality was observed in the acute dermal study, a decrease in hind limb function was observed in the test species (rabbit). The only clinical sign of toxicity was inactivity observed in the acute inhalation study. Multicide® Intermediate 2734 was non-irritating to skin and minimally irritating to eyes. The product was considered a potential skin sensitizer.

Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (5% Multicide® Intermediate 2734) was determined to be of low acute toxicity following oral, dermal and inhalation toxicity testing. The profile of clinical signs was essentially identical to that observed for Multicide® Intermediate 2734. The product was minimally irritating to eyes and produced moderate irritation to skin. It produced a positive response following skin sensitization testing.

Repeated-dose studies were performed via the oral (rats, mice), dermal (rats) and inhalation (rats) routes of exposure. Systemic toxicity following short-term dermal dosing was limited to effects on body weight gains. Following oral and inhalation exposure, however, the primary toxic effects were manifested as changes on red blood cell (RBC) parameters that suggested a regenerative anemia (increased reticulocyte counts, decreased RBC counts, hemoglobin (Hb) and hematocrit (Hct)). Treatment-related clinical signs of toxicity were restricted to the short-term inhalation study and were consistent with those observed following acute oral and inhalation exposure. Notable effects resulting from repeated administration of imiprothrin included changes in body weight, body weight gain, liver, salivary gland and spleen effects (increased weights, pathology) and hair loss or whisker defect (the latter finding observed in the mouse oncogenicity study). There did not appear to be any differences between the sexes or among the species in terms of sensitivity to most toxic effects. Increasing the length of dosing from short-term to chronic administration did not appear to significantly increase the toxicity of imiprothrin. A one-year study in the dog (not submitted to the Pest Management Regulatory Agency

(PMRA) but for which an executive summary from a California Department of Pesticide Registration evaluation was made available) revealed a toxicity profile similar to that noted above, as well as a comparable no observable adverse effect level (NOAEL) and lowest observed adverse effect level (LOAEL) for the primary toxic effects.

There was no evidence in the database to suggest that imiprothrin has any adverse effects on the endocrine system of mammals or that there was any increased sensitivity in the young. Imiprothrin was not teratogenic to rats or rabbits, although some developmental effects (skeletal variations) were observed at dose levels associated with maternal toxicity. Decreased pup body weight and increased incidence of variations (rib or lumbar), as well as indication of parental systemic toxicity were recorded in a multigeneration reproduction study; however, no effects on reproductive capacity of the parental animals were observed.

In genotoxicity testing, the overall weight of evidence from the battery of in vitro and in vivo tests indicated that imiprothrin is not genotoxic; however, positive results were observed in the presence of exogenous metabolic activation in an in vitro chromosomal aberration assay using Chinese hamster lung cells.

There was no demonstration of oncogenic potential in rats following chronic dosing. In mice, the incidence of alveolar adenocarcinoma in males and combined alveolar adenoma and adenocarcinoma in both sexes, elevated only at the highest dose level (7000 parts per million (ppm)) was considered incidental and spurious.

Several studies investigated neurotoxicity of imiprothrin following single oral dosing in rats. Neurotoxicity findings consisted of repetitive flicking of forelimbs, decreased locomotor activity, salivation, urinary staining, tremors, convulsions and diarrhea. Although there were no treatment-related effects on brain weight or structural changes in nervous system tissue, a NOAEL for neurotoxic effects was not demonstrated. The resulting LOAELs were 100 mg/kg body weight (bw) in females and 200 mg/kg bw in males.

3.2 Toxicology end-point selection for handler and bystander risk assessment

The end-use product, Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, was determined to be of low acute toxicity following oral, dermal and inhalation toxicity testing, minimally irritating to eyes and moderately irritating to skin. It produced a positive response following skin sensitization testing.

As handler exposure would be intermittent, NOAELs from the 21-day dermal and 28-day inhalation studies were considered to be the most appropriate to reflect the anticipated routes and duration of exposure to handlers. In the 21-d dermal study, the primary systemic effect was decreased body weight, while in the 28-d inhalation study, clinical signs indicative of neurotoxicity were noted.

Given the time between applications (i.e., the product is not to be applied more than once per week) and the fact that imiprothrin is rapidly metabolized and excreted, it was also considered appropriate to view each application as an acute exposure. On this basis, the LOAEL of 100 mg/kg bw/day from the acute neurotoxicity study was deemed the most appropriate as the lowest effect level for clinical signs of neurotoxicity reported in this study. Further, in view of the fact that no NOAEL was established for this study, an additional uncertainty factor of 3 was considered appropriate in the risk assessment for this end-point.

Post-application exposure would be of intermediate duration and via the dermal (adults, children) and oral (children) routes. Inhalation exposure would be very low. The most appropriate endpoints for use in the post-application risk assessment are the NOAEL of 300 mg/kg bw/day from the 21-day dermal study for the dermal route and the NOAEL of 6 mg/kg bw/day from the 90-day rat study for the oral route. In each instance the target margin of exposure would be 300 since a subchronic neurotoxicity study was not submitted.

3.3 Impact on human and animal health arising from exposure to the active substance or to impurities contained in it

3.3.1 Handler exposure assessment

Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 is a ready-to-use aerosol formulation proposed for crack and crevice application in residences. The proposed end-use formulation contains the new active ingredient, imiprothrin (0.4%).

The Pesticide Handlers' Exposure Database (PHED Version 1.1) was used to derive an estimate of exposure to homeowners applying Multicide® Pressurized Roach Spray 27341. The PHED subsets meet North American Free Trade Agreement (NAFTA) criteria for PHED estimates and therefore provide an adequate basis for estimating handler exposure for the proposed use.

Based on PHED output, exposure would be predominantly dermal (<1% inhalation). Exposure resulting from dermal deposition would be 0.0233 mg active ingredient (a.i.)/kg bw/day (best fit measure of central tendency). Exposure resulting from inhalation would be 0.000 137 mg a.i./kg bw/day (best fit). Total exposure (dermal deposition and inhalation), assuming equivalent absorption via the oral and dermal routes, would be 0.0231 mg a.i./kg bw/day (best fit). Based on the proposed use pattern, exposure could occur intermittently throughout the year (i.e., brief exposures typically not more than once per week).

For the homeowner spraying Multicide® Pressurized Roach Spray 27341, route-specific margins of exposure for systemic toxicity end-points were based on (i) the NOAEL of 5 mg/kg bw/day in the 28-day inhalation study in rats on the basis of increased incidence of clinical signs at the next dose level and (ii) NOAEL of 300 mg/kg bw/day in the 21-day dermal study in rats based on decreased body weight gain at the next dose level. For the dermal route, the margin of exposure is >12,000. For the inhalation route, the margin of exposure is 36 500. In addition, a margin of exposure of 4300 exists for the LOAEL of 100 mg/kg bw/day in the single oral dosing neurotoxicity study. These margins of exposure are considered adequate.

3.3.2 Bystanders

Given the limited use pattern proposed (i.e., crack and crevice only) and the low vapour pressure of imiprothrin (i.e., 1.86×10^{-6} Pa at 25°C), inhalation exposure to occupants (including the adult applying the product) was considered to be very low. Output from the U.S. Environmental Protection Agency's (EPA) Multichamber Concentration and Exposure Model (MCCEM) supports this conclusion.

Dermal and non-dietary ingestion exposure to occupants is considered to be low following crack and crevice applications. However, there would be potential for more significant dermal exposure, and non-dietary ingestion exposure to the juvenile subpopulation, following spot applications.

Two studies were submitted to address potential dermal and non-dietary ingestion exposure. In the first study, transferable residues of imiprothrin were characterized immediately following application of an aerosol product to carpet using a modified drag sled technique, and dissipation was characterized at several subsequent time points (i.e., 2 h, 6h, and 24 h after application). Study limitations (e.g., lack of non-carpet sampling matrices, formulation differences between test material and proposed end-use formulation, small number of replicates) preclude use of this data in a quantitative manner. In a second study, following deposition of imiprothrin onto surfaces (i.e., aluminum tray, cloth material), dissipation of active ingredient over time was evaluated under varying indoor environmental conditions. Residues were determined immediately after application, and at 1 week, 2 weeks, 4 weeks and 8 weeks. Study limitations preclude use of this data in a quantitative manner. The data do indicate, however, that imiprothrin residues dissipate over time in an indoor setting.

The applicant also used upper-bound algorithms to generate residential post-application exposure estimates for the juvenile subpopulation following spot applications. This approach, however, does not yield sufficiently refined estimates for use in the risk assessment. Data is considered inadequate to characterize dermal and non-dietary ingestion exposure following spot application of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341. As such, the statement on the proposed label, "Not for broadcast or spot application" is required. Tier one exposure and risk assessment approaches demonstrated adequate margins of exposure for post-application exposure (adults and children

exposure) following crack and crevice application. To minimize post-application exposure potential, the product must be marketed with a nozzle tip adaptor to streamline spray (e.g., straw-like device) and the Directions for Use must be modified to provide instruction on use of the nozzle tip adaptor.

3.3.3 Workers

Not applicable, as the product is proposed for residential use.

4.0 Residue

Not applicable.

5.0 Fate and behaviour in the environment

5.1 Summary of the fate and behaviour of imiprothrin in the environment

5.1.1 Transformation

Imiprothrin was found to be stable with respect to hydrolysis at pH 5. The dissipation time 50% (DT_{50}) of imiprothrin was 58.6 days at pH 7 and 17.9 hours at pH 9. The hydrolysis of imiprothrin was base-catalysed. The major positively identified transformation product was N-carbamoyl-N-propargylglycine. These results indicate that imiprothrin would be persistent in water at pH 5, but would not be persistent at levels greater than pH 7.

Biotransformation rates in soils and aquatic systems were not measured, since the use pattern is limited to indoor use.

5.1.2 Mobility

Values of the Freundlich adsorption coefficient (K_d) and the organic carbon adsorption cooefficient (K_{oc}) were not measured, since the use pattern is limited to indoor use. Imiprothrin is soluble in water and non-volatile. The solubility, volatility and hydrolysis rates of imiprothrin indicate that this chemical may have the potential to leach to groundwater or run off into surface water if released into the environment.

5.1.3 Transformation products

The major positively identified transformation product in the hydrolysis study was CPG (N-carbamoyl-N-propargylglycine) (24.26% of total recovery at pH 7 on day 30; 87.28% of total recovery at pH 9 at hour 122.66) and PGH (1-propargylimidazolidine-2,4-dione) (1.81% of total recovery at pH 7 on day 30; 4.26% of total recovery at pH 9 at hour 122.66) was a minor transformation product. There was also an unidentified peak observed (1.67% of total recovery at pH 7 on day 30; 5.07% of total recovery at pH 9 at hour 122.66). The total CO_2 and volatile compounds were not determined.

5.2 Expected environmental concentrations

Expected environmental concentrations in soil and water and on vegetation were not calculated.

6.0 Effects on non-target species

6.1 Terrestrial species

No data were required.

6.2 Aquatic species

No data were required.

6.3 Environmental risk assessment

Imiprothrin is soluble in water and non-volatile. Hydrolysis is not expected to be a route of transformation in acidic and neutral waters, but will be a route of transformation in alkaline waters. Biotransformation rates and values of K_d and K_{oc} were not measured, since the use pattern is limited to indoor use. Although the solubility, volatility, and hydrolysis rates of the compound indicate that this chemical may have the potential to leach to groundwater or run off into surface water if released into the environment, this risk could not be quantified. The log K_{ow} for imiprothrin was reported as 2.9, indicating that imiprothrin has the potential to bioconcentrate or bioaccumulate.

6.4 Mitigative measures

Extreme caution is advised to ensure that products containing imiprothrin are disposed of in accordance with the label recommendations.

6.5 Outstanding data requirements and clarifications

One data gap was identified during the course of the imiprothrin review: the hydrolysis study indicated that imiprothrin is cleaved at the N–CH_2 bond at pH 7 and 9, yielding the transformation products noted in Section 5.1.3 and a cyclopropane-carboxylic moiety. The test compound was radiolabelled on the imidazolidine ring only. Therefore, no information could be gleaned on the rate of transformation of the cyclopropanecarboxylic moiety or the products resulting from its hydrolysis.

Data should be provided on the transformation of the cyclopropanecarboxylic moiety of the imiprothrin molecule as a result of hydrolysis. As this structure is common to many synthetic pyrethroids, this information may be available in the literature.

7.0 Integrated efficacy summary

7.1 Effectiveness against household pests

Laboratory studies assessing the efficacy of imiprothrin against cockroaches, as well as the efficacy of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (0.4% imiprothrin, 0.5% *d*-phenothrin, and 1.0% N-octyl bicycloheptene dicarboximide) against various household pests, have been reviewed in support of the application from McLaughlin Gormley King Company, Minnesota, to register Multicide® Pressurized Roach Spray 27341.

The imiprothrin laboratory trial demonstrated that a 0.4% imiprothrin product, applied as an aerosol at a rate of 180 mg a.i./m^2, resulted in a 40% mortality of German cockroaches after 48 h, confirming that imiprothrin has insecticidal properties and can be recognized as an active ingredient. In addition, the 0.4% imiprothrin aerosol application provided fast knock-down (100% in <40 s) of German cockroaches, whether by itself, in combination with 1% N-octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK®264) or as a component of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (i.e., with 0.5% *d*-phenothrin in addition to imiprothrin and MGK®264).

Laboratory studies on the efficacy of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 in controlling cockroaches, black carpenter ants, house crickets, sowbugs, spiders, brown dog ticks and stored product pests (i.e., sawtoothed grain beetle, confused flour beetle, rice weevil) have been reviewed. Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 was found to provide acceptable control (>95%) of the German cockroach at application levels of 899 mg a.i./m^2 (189 mg imiprothrin/m^2) or more. Acceptable control of American and Oriental cockroaches (100 and 88% mortality, respectively) was evident when the product was applied at a rate of approximately 3000 mg a.i./m^2 (626–638 mg imiprothrin/m^2). Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 also provided adequate control (88–100%) of black carpenter ants, house crickets, sowbugs, spiders, brown dog ticks and stored product pests when applied at rates of 277–2371 mg a.i./m^2 (58–500 mg imiprothrin/m^2). Where 100% mortality occurred, minimum effective rates were not determined.

On the basis of these data, the registration of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 can be supported as per label directions, i.e., that the product is to be applied at a rate of five seconds per linear metre from a height of 15 cm. For crack and crevice treatments, this results in an application rate of approximately 3498 mg a.i./m^2 (733 mg imiprothrin, 910 mg *d*-phenothrin and 1855 mg N-octyl bicycloheptene dicarboximide) in the 3 cm wide portion of the total band width (i.e., 8 cm) where the spray is concentrated.

7.2 Integrated pest management and the development of imiprothrin resistance

The use of Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 would not be incompatible with current pest management practices. The registration of this product would add another synthetic pyrethroid and synergist combination formulation to the domestic class market.

Imiprothrin is a new active ingredient, and its potential to induce resistance in the arthropods listed on the proposed draft label is not yet known. Because its mode of action is equivalent to the other synthetic pyrethroids currently registered for this domestic class, premise treatment use, however, its registration is not seen as having the potential to contribute to any resistance management strategy.

8.0 Toxic Substances Management Policy

Active ingredient: during the review of imiprothrin, the PMRA has considered the implications of the TSMP and the PMRA Regulatory Directive DIR99-03 and has concluded that the log K_{ow} of imiprothrin is 2.9, which is below the TSMP Track 1 cut-off criterion of ≥ 5.0. On this basis, the PMRA concluded that imiprothrin does not meet the criteria for Track 1 classification under the TSMP. (Refer to Regulatory Directive DIR99-03, *The Pest Management Regulatory Agency's Strategy for Implementing the Toxic Substances Management Policy*, March 12, 1999.)

Transformation products: insufficient data were submitted to determine whether the transformation products of imiprothrin meet the criteria for Track 1 classification under the TSMP. Imiprothrin is intended for indoor use only, however, and therefore will have minimal environmental impact.

End-use formulations: the formulated products do not contain any formulants that are known to be TSMP Track 1 substances. It is noted, however, that one end-use product (Multicide® Pressurized Roach Spray 27341) contains petroleum distillate (CAS no. 64742-47-8) as a solvent. This compound is a U.S. EPA List 2 inert compound. Compounds on this list are potential toxins and are slated for high priority testing in the United States.

Microcontaminants: Imiprothrin® Technical Grade does not contain any impurities of toxicological concern or any TSMP Track 1 microcontaminants.

9.0 Regulatory decision

Imiprothrin® Technical Grade, Pralle® Manufacturing Use Product, Multicide® Intermediate 2734 and Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 can be granted temporary registrations provided the Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 is marketed with a nozzle tip adaptor to streamline spray (e.g. straw-like device) and on the condition that the following be submitted:

- a subchronic neurotoxicity study and a developmental neurotoxicity study to further define the neurotoxic potential of imiprothrin. The subchronic neurotoxicity study is required for evaluation before the end of 2004. The timing of the submission for the DNT study is to be consistent with the US EPA Data Call-In for synthetic pyrethroids. Information on the scheduling of the pyrethroid data call-in by the EPA should be provided to the PMRA as soon as it is known.

- data on the transformation of the cyclopropanecarboxylic moiety of the imiprothrin molecule as a result of hydrolysis. (As this structure is common to many synthetic pyrethroids, this information may be available in the literature.) These data are requested because the hydrolysis study indicated that imiprothrin is cleaved at the N–CH_2 bond at pH 7 and 9, yielding the transformation products noted in Section 5.1.3 and a cyclopropanecarboxylic moiety. The test compound was radio-labelled on the imidazolidine ring only. Therefore, no information could be gleaned on the rate of transformation of the cyclopropanecarboxylic moiety or the products resulting from its hydrolysis.

List of abbreviations

a.i.	active ingredient
bw	body weight
CAS	Chemical Abstracts Service
d	day
DT_{50}	dissipation time 50%
EPA	Environmental Protection Agency (U.S.)
FOB	functional observation battery
GC	gas chromatography
h	hour
Hb	hemoglobin
Hct	hematocrit
K_d	Freundlich adsorption coefficient
K_{oc}	organic carbon adsorption cooefficient
K_{ow}	octanol–water partition coefficient
LC_{50}	lethal concentration 50%
LD_{50}	lethal dose 50%
LOAEL	lowest observable adverse effect level
MAS	maximum average score
MCCEM	Multichamber Concentration and Exposure Model
MCH	mean cell hemoglobin
MCV	mean cell volume
MIS	maximum irritation score
NOAEL	no observed adverse effect level
NZW	New Zealand White
PHED	Pesticide Handlers' Exposure Database
PMRA	Pest Management Regulatory Agency
ppm	parts per million
RBC	red blood cells
TSMP	Toxic Substances Management Policy
U.S.	United States

Appendix I Summary table of the toxicity studies with imiprothrin

Metabolism

Rate and extent of absorption and excretion: rapidly absorbed, peak blood levels reached within 1–9 h of dosing, blood levels remained high until approximately 12 h, followed by rapid elimination. Biological half-lives of elimination ranged from 6 to 12 h. No apparent sex difference; however, administration of the trans isomer resulted in higher blood concentrations than the cis isomer. Rapidly excreted, approximately 78–85% of the cis isomer excreted in the urine and 4–15% in the feces within 24 h, approximately 1–3% of the administered dose was excreted in expired air. Approximately 90–93% of the trans isomer was excreted in the urine within 24 h, with 4–7% in the feces and 0.3–0.6% in expired air.

Distribution and target organ(s): after oral administration of either isomer, imiprothrin was widely and relatively evenly distributed to the tissues. Peak tissue concentrations were reached within 3 h after administration of the low dose, and within 6 h after administration of the high dose. The highest proportions were observed in liver, while skin and hair, blood, blood cells, bone and kidney were also relatively high. After seven days, tissue residues were all very low. The rate of elimination from the tissues was slower following administration of the cis isomer. There were no apparent sex differences observed.

Metabolites: parent S-41311 was not detected in blood or urine, and only small quantities were detected in feces. Up to 11 different urinary metabolites and 15 different fecal metabolites were detected after administration of the cis isomer. Up to 11 different urinary metabolites and 12 different fecal metabolites were detected after administration of the trans isomer. The main metabolic reactions included cleavage of the ester linkage and dehydroxymethylation of the resultant alcohols, hydroxylation of the imidazolidine ring, dealkylation of the 2-propynyl group and oxidation at the ω-*trans*-methyl group in the isobutenyl side chain.

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Acute studies: technical (95.3%)			
Oral	Rats, Crj:CD 0, 500, 700 (females only), 1000, 1400, 2000, 2800 or 4000 (males only) mg/kg	Lethal dose 50% (LD_{50}): 900 mg/kg (females), 1800 mg/kg (males)	Moderately toxic, mortalities at ≥700 mg/kg in females and ≥1000 mg/kg in males; all deaths within 0.5–1 h post-dosing; clinical signs observed at these dose levels in both sexes included decreased spontaneous activity, prone position, lateral position, tremor, ataxic gait, irregular respiration, urinary incontinence and stained fur
Dermal	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality, no adverse clinical signs and no effect on body weight

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 0.418 or 1.20 mg/L (actual)	Lethal concentration 50% (LC_{50}) > 1.20 mg/L	Slightly toxic, no mortality; clinical signs in both sexes included irregular respiration, tiptoe gait, urinary incontinence and rough coat at ≥0.418 mg/L noted at one hour post-exposure; additional signs noted at 1.20 mg/L in males and females included hypersensitivity, ataxic gait and loss of hair; these signs absent by day 9 with the exception of loss of hair, which improved after day 13; body weight gain lower in males at 0.418 mg/L on day 3 and at 1.20 mg/L on day 7; although no mortality, testing performed to 1.20 mg/L only; hence, the product classified as slightly toxic
Eye irritation	Rabbits, New Zealand White (NZW) 0.1 mL	Maximum average score (MAS): 0.56 Maximum irritation score (MIS): 3.7 (one hour)	Minimally irritating, slight redness and very slight chemosis of the conjunctiva were observed at one hour; all signs of irritation absent at 48 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Potential dermal sensitizer	"Mild" sensitizer, very slight erythema observed in 3 of 20 sensitized animals, with moderate to severe erythema in positive controls and no reactions in non-sensitized groups
Skin sensitization (Buehler method)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Acute studies: Pralle® Manufacturing Use Product (54.8% a.i.)			
Oral	Rats, Crj:CD (SD) 1000, 2000, 2600 (females only), 3200, 4000, 5000 (males only) mg/kg	LD_{50}: 2400 mg/kg (females), 4500 mg/kg (males)	Low toxicity, deaths at ≥2000 mg/kg in females and ≥4000 mg/kg in males within 24 h of dosing; clinical signs in both sexes at ≥2000 mg/kg included decrease in spontaneous activity, tremor, clonic convulsion, ataxic gait, prone position, lateral position, irregular respiration, urinary incontinence and blotted fur; body weight gain transiently affected in both sexes at ≥2000 mg/kg from day 1 to day 5
Dermal	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2.81, 3.62 or 4.43 mg/L	LC_{50} > 2.81 mg/L	Low toxicity, mortality at all dose levels within 24 h of dosing; clinical signs noted in both sexes within 0.5 h after initiation of exposure included ataxic gait, tiptoe gait and ocular discharge; hypersensitivity and tremor also noted at 3.62 mg/L; all signs absent by day 7; body weight gain transiently affected in both sexes at ≥2.81 mg/L
Eye irritation	Rabbits, NZW 0.1 mL	MAS: 0 MIS: 1.3 (one hour)	Minimally irritating, slight redness and very slight chemosis of the conjunctiva observed at one hour; all signs of irritation absent at 24 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested
Skin sensitization (maximization test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Hartley (males only)	Non-sensitizing	Non-sensitizing, no evidence of sensitization
Acute studies: Multicide® Intermediate 2734 (16% a.i. plus other actives)			
Oral	Rats, CrL:CD (SD) BR 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight
Dermal	Rabbits, Hra:(NZW)SPF 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; decrease in hind limb function to day 2; signs of dermal irritation observed to day 14 included erythema, edema, atonia and desquamation
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2.69 mg/L	LC_{50} > 2.69 mg/L	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; inactivity of animals throughout exposure period
Eye irritation	Rabbits, NZW 0.1 mL	MAS: 1.3 MIS: 8.3 (one hour)	Minimally irritating, redness, chemosis and discharge of the conjunctiva observed at one hour; all signs of irritation absent at 72 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 0 MIS: 0	Non-irritating, no signs of irritation in any of the animals tested

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Crl:(HA)BR (males only)	Potential dermal sensitizer	Sensitizer, faint to strong erythema reactions following challenge
Acute studies: Muiticide® Pressurized Roach Spray 27341 (5% Multicide® Intermediate)			
Oral	Rats, CrL:CD (SD) BR 5000 mg/kg	LD_{50} > 5000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no clinical signs and no effect on body weight
Dermal	Rabbits, Hra: (NZW) SPF 2000 mg/kg	LD_{50} > 2000 mg/kg	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; decrease in hind limb function to day 2; signs of dermal irritation observed to day 14 included erythema, edema, atonia, desquamation, coriaceousness and fissuring
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 3.82 mg/L	LC_{50} > 3.82 mg/L	Low toxicity, no mortality and no effect on body weight; inactivity of animals throughout exposure period
Eye irritation	Rabbits, NZW One-second spray	MAS: 1.8 MIS: 5.7 (one hour)	Minimally irritating, redness, chemosis and discharge of the conjunctiva were observed at one hour, all signs of irritation absent at 72 h
Skin irritation	Rabbits, NZW 0.5 mL	MAS: 3.8 MIS: 4.5	Moderately irritating, blanching and fissuring observed in all animals, erythema and edema observed from day 1 to day 7, all signs of irritation absent at day 14
Skin sensitization (Buehler test)	Guinea pigs, Crl:(HA)BR (males only)	Potential dermal sensitizer	Sensitizer, very faint to moderate erythema reactions following challenge
Short-term toxicity			
21-d dermal	Rats, Sprague–Dawley 5/sex/dose at 0, 100, 300 or 1000 mg/kg bw/day in corn oil	Systemic NOAEL: 300 mg/kg/day LOAEL: 1000 mg/kg bw/day Dermal effects NOAEL: 1000 mg/kg bw/day (males and females)	**Systemic:** decrease in body weight gain at 1000 mg/kg bw/day **Dermal effects:** slight increases in the incidence and severity of acanthosis and hyperkeratosis of the skin at 1000 mg/kg bw/day in both sexes, but not considered adverse

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
28-d inhalation	Rats, Sprague–Dawley 10/sex/dose at 0, 0.0024, 0.022 or 0.186 mg/L in corn oil 4 h/day continuously for 28 days (male) or 29 days (female)	NOAEL: 0.022 mg/L (males and females) (5.0 mg/kg bw/day males; 6.0 mg/kg bw/day females) LOAEL: 0.186 mg/L (males and females) (approximately 50 mg/kg bw)	**0.186 mg/L:** increase in the incidence of clinical signs including irregular respiration, reduced spontaneous activity, salivation, tiptoe gait, nasal discharge and urinary incontinence (in both sexes), jumping, hyperactivity and tremor (in females); majority of clinical signs observed beginning day 1 during the 4-h exposure; decreased body weight gain in males and in females, increased reticulocyte count and decreased Hb and Hct (in both sexes), decreased mean cell volume (MCV) and mean cell hemoglobin (MCH) (in males), decreased erythrocyte count (in females), increased relative liver weights, dark liver, increased absolute and relative salivary gland weights and hyperplasia of acinous cells of salivary glands (in both sexes)
90-d dietary	Rats, Crj:CD (SD) 12/sex/dose at 0, 100, 3000, 6000 or 10 000 ppm (0, 5.9, 179, 350 or 611 mg/kg bw/day males; 0, 6.7, 197, 399 or 657 mg/kg bw/day females)	NOAEL: 100 ppm (5.9 mg/kg bw/day males; 6.7 mg/kg bw/day females) LOAEL: 3000 ppm (179 mg/kg bw/day males; 197 mg/kg bw/day females)	**3000 ppm and above:** decreased body weight gain and food consumption, decreased Hb and Hct (both sexes); increased γ-2-globulin, cholesterol, phospholipids, decreased triglycerides (males); increased reticulocytes (females) **6000 ppm and above:** increased albumin, total protein, leucocytes, lyphocytes and basophils, extended prothrombin time and activated thromboplastin time (males) **10 000 ppm:** decreased γ-globulin and increased reticulocytes and neutrophils (males); decreased RBC, increased hepatocellular hypertrophy and eosinophilic hepatocytes (both sexes)

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
90-d dietary	Mice, Crj:CD-1 12/sex/dose at 0, 1000, 3000, 5000 or 7000 ppm (0, 130, 371, 643 or 884 mg/kg bw/day males; 0, 150, 435, 803 or 1239 mg/kg bw/day females)	NOAEL not determined LOAEL: 1000 ppm (130 mg/kg bw/day males; 150 mg/kg bw/day females)	**1000 ppm and above:** decreased erythrocyte counts (males), increased reticulocyte counts (males), increased absolute and relative liver weights (males and females) **3000 ppm and above:** decreased erythrocyte counts (females), decreased Hb concentration and Hct (males and females) **5000 ppm and above:** increased absolute and relative spleen weights (males), decreased absolute ovary weight **7000 ppm:** increased reticulocyte counts (females), slight increase in leukocyte and lymphocyte counts (males), slight hepatocellular hypertrophy (males), increased extramedullary hematopoesis in the spleen (males and females)
Chronic toxicity and oncogenicity			
104-week feeding	Rats, Crj:CD (SD) 50/sex/dose at 0, 50, 250, 2500 or 5000 ppm (0, 1.8, 8.7, 90 or 180 mg/kg bw/day males; 0, 2.2, 10.7, 109 or 219 mg/kg bw/day females) Satellite group (14 rats/sex/group) for interim sacrifice at 52 wks	Chronic toxicity NOAEL: 250 ppm (8.7 mg/kg bw/day males; 10.7 mg/kg bw/day females) LOAEL: 2500 ppm (90 mg/kg bw/day males; 109 mg/kg bw/day females)	**Non-neoplastic** **2500 ppm and above:** altered hematology (decreased Hct, MCV, MCH), increased liver enzyme parameters (ALT, AST, GGT) in males at 5000 ppm, increased liver and salivary gland weights, enlargement of the liver in males at 2500 ppm and both sexes at 5000 ppm, enlargement of the salivary gland observed in males only at 5000 ppm, increased incidence of acinar cell hypertrophy in the submandibular salivary gland in both sexes, increased incidence of hemosiderosis of the spleen in females at 2500 and 5000 ppm at week 52, much reduced by week 104, increased incidence of foci of cellular alteration in liver and bile duct hyperplasia in females at ≥2500 ppm **Oncogenicity** No oncogenic potential identified for rats at the highest dose in the study

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
78-week feeding	Mice, Crj:CD-1 51/sex/dose at 0, 100, 3500 or 7000 ppm (0, 10, 354, or 702 mg/kg bw/day males; 0, 12, 409 or 814 mg/kg bw/day females) An extra 15/sex/group at 52 weeks	**Chronic toxicity** NOAEL: 100 ppm (10.2 mg/kg bw/day males, 11.8 mg/kg bw/day females) LOAEL: 3500 ppm (354 mg/kg bw/day males, 409 mg/kg bw/day females)	**Non-neoplastic** **3500 ppm and above:** increased mortality in females; decreased body weight and body weight gain in both sexes; increased absolute and relative liver weights in both sexes at 52 weeks and in females only at 78 weeks; increased incidence of black discolouration of the liver in both sexes in interim sacrifice animals and main group animals **Liver effects:** increased incidence of hepatocellular hypertrophy in both sexes, foci of cellular alteration in males **7000 ppm:** increased mortality in females, increased incidence of hair loss and whisker defect in both sexes; decreased body weight and body weight gain and decreased food consumption in both sexes, increased absolute and relative liver weight in both sexes at interim and 78 weeks with increased incidence of black discolouration of liver, hepatocellular hypertrophy and foci of cellular alteration in liver of both sexes At 52 weeks, hematological parameters in males affected: decreased RBC, Hb and Hct and increased reticulocytes, slight regenerative anemia No apparent effect on bone marrow and no signs of anemia at week 78 **Neoplastic** **7000 ppm:** increased incidence of alveolar adenocarcinoma in males and combined alveolar adenoma and adenocarcinoma in both sexes were considered incidental and spurious Increased incidence of hepatocellular tumours (adenoma and carcinoma) in males was without a dose response or statistical significance

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Reproduction and developmental toxicity			
Multigeneration reproduction	Rats, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague–Dawley) 30/sex/dose 0, 200, 2000 or 6000 ppm (0, 12, 126 or 369 mg/kg bw/day males, pre-mating; 0, 15, 144 or 423 mg/kg bw/day females, pre-mating)	**Parental toxicity** NOAEL = 200 ppm (15 mg/kg bw/day) (females); 2000 ppm (126 mg/kg bw/day) (males) LOAEL = 2000 ppm (144 mg/kg bw/day) (females) LOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day) (males) **Reproductive toxicity** NOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/day males; 423 mg/kg bw/day females) **Offspring toxicity** NOAEL = 2000 ppm (126 mg/kg bw/d males; 144 mg/kg bw/day females) LOAEL = 6000 ppm (369 mg/kg bw/d males; 423 mg/kg bw/day females)	**Parental toxicity** **2000 ppm and above:** increased severity of hemosiderosis of the spleen in P_1 parental females **6000 ppm**: increased liver weights (females both generations; males P_1 only), decreased body weight gain and food consumption in both sexes of both generations, increased incidence of hemosiderosis of the spleen in both sexes of both generations **Reproductive toxicity** No treatment-related effects reported **Offspring toxicity** **6000 ppm:** decreased pup body weight in F_1 and F_2, increased incidence of rib pairs, 14th ribs, increased ossification site in thoracic vertebrae and decreased ossification site in lumbar vertebrae (variations)
Range finding developmental toxicity	Rats, Sprague–Dawley 10 pregnant females/dose at 0, 400, 600, 800 or 1000 mg/kg bw/day days 6–17 of gestation	**Maternal toxicity** NOAEL = 400 mg/kg bw/day LOAEL (maternal): 600 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL = 600 mg/kg bw/day LOAEL = 800 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **600 mg/kg bw/day and above:** decreased mean food consumption during the early part of administration, clinical signs of toxicity within 10 min of dosing (clonic convulsion, exophthalmos, urinary incontinence and prone position) **800 mg/kg bw/day and above:** maternal deaths, reduced body weight gain, **Developmental toxicity** **800 mg/kg bw/day and above:** decreased fetal body weights **No evidence of teratogenicity**

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Developmental toxicity	Rats, Sprague–Dawley Crj:CD, 36 females/dose at 0, 50, 200 or 600 mg/kg bw/day days 6–17 of gestation (24 designated to developmental toxicity, 12 retained for reproductive phase with no further administration of test material)	**Maternal toxicity** NOAEL = 50 mg/kg bw/day LOAEL = 200 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL= 50 mg/kg bw/day LOAEL = 200 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **200 mg/kg bw/day and above:** decreased body weight gain and food consumption during the dosing period **600 mg/kg bw/day:** two deaths attributed to treatment, clinical signs including tremor, clonic convulsion, exophthalmos, prone position, staggering gait and urinary incontinence **Developmental toxicity** **200 mg/kg bw/day and above:** increased incidence of skeletal variations (lumbar rib) **600 mg/kg bw/day:** increased incidence of visceral anomaly (thymic remnant in the neck), data from reproductive phase confirmed lumbar rib observation and indicated that maturation, behaviour and learning abilities of F_1 remain unaffected **No evidence of teratogenicity**
Developmental toxicity	Rabbits, JW-NIBS Phase I: 15–17 pregnant females/dose at 0, 30, 100 or 300 mg/kg bw/day, days 6–18 of gestation Phase II: 20 pregnant females/dose at 0, 3, 10 or 30 mg/kg bw/day, days 6–18 of gestation	**Maternal toxicity** NOAEL = 30 mg/kg bw/day LOAEL = 100 mg/kg bw/day **Developmental toxicity** NOAEL = 100 mg/kg bw/day LOAEL = 300 mg/kg bw/day	**Maternal toxicity** **100 mg/kg bw/day and above:** decreased body weight gain and food consumption **300 mg/kg bw/day:** mortality, weight loss, abortions, pale red urine **Developmental toxicity** **300 mg/kg bw/day:** decreased mean fetal body weights, fusion of nasal bones, hypoplasia of the frontal bone **No evidence of teratogenicity**

Genotoxicity

Study	Species or strain or cell type and concentrations or doses employed	Results
Gene mutations in bacteria	*Salmonella typhimurium* strains TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 and TA 1538; *Escherichia coli* WP2uvrA 156–5000 µg/plate, with and without activation	Negative
Gene mutations in mammalian cells in vitro	Chinese hamster cells V79 44.4–150 µg/mL without activation 50–200 µg/mL with activation	Negative

Genotoxicity			
Study	**Species or strain or cell type and concentrations or doses employed**		**Results**
Unscheduled DNA synthesis	Primary rat hepatocytes, harvested from Sprague–Dawley rats 250, 500 or 1000 mg/kg (gavage)		Negative. The study was considered supplemental owing to lack of gross nuclear grain counts and cytoplasmic grain counts; study upgradeable if missing information submitted
Chromosome aberrations	Chinese hamster lung cells CHL/IU 50–200 or 75–300 µg/mL without activation 25–100 µg/mL with activation		Positive results seen with activation at 75 and 100 µg/mL; clastogenic activity manifested as chromatid breaks and exchanges
Micronucleus assay (in vivo)	Male and female CD-1 ICR mice 19, 38 or 75 mg/kg (interperitoneal)		Negative; overt toxicity in the 75 mg/kg dose group included two deaths and tremor, clonic convulsions, prone position, ataxic gait and urinary incontinence
Study	**Species or strain and doses**	**NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)**	**Target organ and significant effects and comments**
Neurotoxicity			
Peak behavioural effects (supplemental study only)	Crl:CD (SD) BR rats 2/sex/dose; single oral dose (0, 500,1000, 2000 mg/kg bw males; 0, 250, 500, 1000 mg/kg bw females)		**Peak behavioural effects for FOB:** 1.25–1.5 h post-dosing for males; 0.5–0.75 h post-dosing for females **Peak behavioural effects for motor activity:** 2–2.25 h post-dosing for males; 0.75–1 h post-dosing for females Neurotoxic findings (repetitive flicking of forelimbs, decreased average locomotor activity, salivation, urinary staining) noted at lowest doses tested (250 mg/kg bw for females; 500 mg/kg bw for males)
Acute oral benchmark (supplemental study only)	Crl:CD (SD) BR rats 2/sex/dose 0, 250, 500, 1000 or 2000 mg/kg bw	Highest non-lethal dose: 1000 mg/kg bw females; 2000 mg/kg bw males	**2000 mg/kg bw:** tremors, convulsions, transient decrease in body weight gain (males); single mortality (females) **1000 mg/kg bw:** convulsions (females) **500 mg/kg bw:** no significant clinical signs noted in males or females

Study	Species or strain and doses	NOAEL and LOAEL (mg/kg bw/day)	Target organ and significant effects and comments
Neurotoxicity			
Neurotoxicity screening battery (accepted for acute neurotoxicity study, with exception that no neurochemical analysis is done)	Crl:CD (SD) rats 12/sex/dose, single oral dose 0, 200, 600, or 1000 mg/kg bw males; 0, 100, 300, or 1000 mg/kg bw females	NOAEL not established LOAEL: 200 mg/kg bw males; 100 mg/kg bw females	**1000 mg/kg bw:** severe tremors, significantly decreased average total motor activity counts, two deaths, urinary staining and flicking of forelimbs (females); slight tremor in one animal, flicking of forelimbs, urinary staining, diarrhea (males) **600 mg/kg:** flicking of forelimbs, urinary staining, diarrhea (males) **300 mg/kg:** increased salivation; urinary staining and flicking of forelimbs (females) **200 mg/kg:** flicking of forelimbs, urinary staining, diarrhea (males) **100 mg/kg:** urinary staining and flicking of forelimbs (females) None of the above clinical signs observed in control animals; no treatment-related effects on body weight, absolute brain weight or gross pathology No structural changes in nervous system tissue noted during the neuropathology assessment

Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2003-05

Imiprothrine

La matière active insecticide imiprothrine, son concentré de fabrication (l'intermédiaire de fabrication Pralle®) (les deux provenant de la Sumitomo Chemical Company), l'intermédiaire Multicide® 2734 et sa préparation commerciale, l'insecticide en aérosol anti-blattes Multicide® 27341 (tous deux de McLaughlin Gormley King Co.) ont reçu une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du Règlement sur les produits antiparasitaires.

La préparation commerciale insecticide en aérosol anti-blattes Multicide® 27341 est destinée à l'usage domestique contre les blattes (coquerelles), les fourmis et les autres organismes nuisibles se trouvant à l'intérieur des habitations.

Cette note réglementaire présente un sommaire des données examinées et expose les raisons qui justifient la décision réglementaire touchant ces produits.

(also available in English)

Le 15 mai 2003

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN : 0-662-88903-7
Numéro de catalogue : H113-7/2003-5F

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2003

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé une homologation temporaire de l'insecticide de qualité technique imiprothrine et du produit destiné à la fabrication Pralle®, fabriqués par la Sumitomo Chemical Company Ltd., ainsi qu'à leurs préparations commerciales, l'intermédiaire Multicide® 2734 et l'insecticide en aérosol anti-blattes Multicide® 27341, produits par la McLaughlin Gormley King Company (MGK) pour la lutte contre les blattes (coquerelles), les fourmis et d'autres organismes nuisibles se trouvant à l'intérieur des habitations.

La Sumitomo Chemical Company effectuera des études additionnelles (une étude de neurotoxicité subchronique et une étude de neurotoxicité au niveau du développement pour mieux définir le potentiel neurotoxique de l'imiprothrine) et fournira des données sur la transformation de la fraction cyclopropanecarboxylique obtenue par hydrolyse de la molécule d'imiprothrine, comme condition aux homologations temporaires. Après examen de ces renseignements additionnels, l'ARLA publiera un projet de décision réglementaire et demandera aux parties intéressées de lui faire part de leurs commentaires avant de prendre une décision finale quant à l'homologation de ce produit.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active 2

2.0 Méthodes d'analyse 4
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue 4
2.2 Méthode d'analyse de la formulation 4

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 4
3.1 Effets d'importance sanitaire pour les hommes et les animaux, causés par leur exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation 4
3.2 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle 7
3.3 Effets sur la santé humaine et animale, attribuables à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient 7
3.3.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits 7
3.3.2 Exposition occasionnelle 8
3.3.3 Ouvriers 9

4.0 Résidus 9

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 10
5.1 Résumé du comportement et du devenir de l'imiprothrine dans l'environnement 10
5.1.1 Transformation 10
5.1.2 Mobilité 10
5.1.3 Produits de transformation 10
5.2 Concentrations prévues dans l'environnement 10

6.0 Effets sur les espèces non ciblées 11
6.1 Espèces terrestres 11
6.2 Espèces aquatiques 11
6.3 Évaluation du risque environnemental 11
6.4 Mesures d'atténuation 11
6.5 Données manquantes et clarifications 11

7.0 Résumé intégré sur l'efficacité 12
7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles domestiques 12
7.2 Lutte intégrée antiparasitaire et acquisition de la résistance à l'imiprothrine 13

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 13

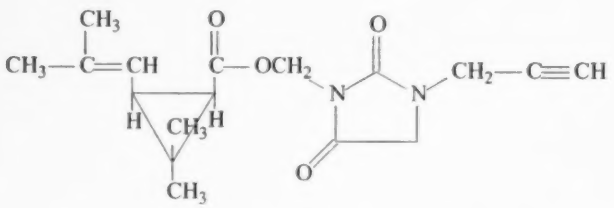
9.0 Décision réglementaire 14

Liste d'abréviations 15

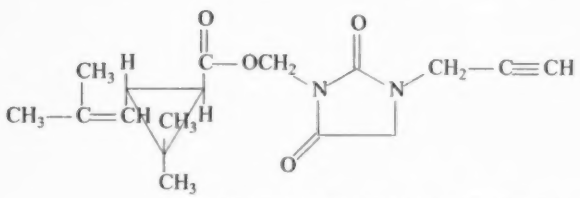
Annexe I Tableau récapitulatif des études de toxicité avec l'imiprothrine 17

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations, classification proposée et projets d'étiquette

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Nom commun :	Imiprothrine
Utilité :	Insecticide
Nom chimique : (Union internationale de chimie pure et appliquée) :	(1*R*)-*cis*,*trans*-2,2-diméthyl-3-(2-méthylprop-1-én-1-yl)cyclopropane-1-carboxylate de [2,5-dioxo-3-prop-2-ynylimidazolidin-1-yl]méthyle
(Chemical Abstract Service [CAS]) :	2,2-diméthyl-3-(2-méthyl-1-propényl)cyclopropanecarboxylate de [2,5-dioxo-3-(2-propynyl)-1-imidazolidinyl]méthyle
Numéro CAS :	72963-72-5
Formulaire moléculaire :	$C_{17}H_{22}N_2O_4$
Masse moléculaire :	318,37
Formule développée :	

isomère (1R,3S) ou (1R)-cis de l'imiprothrine



isomère (1R,3R) ou (1R)-trans de l'imiprothrine

Pureté nominale de la matière active (m.a.) :	92,2 %
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre :	L'imiprothrine de qualité technique ne renferme pas d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la liste des substances toxiques de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques.

1.2 Propriétés physicochimiques de la matière active

Produit technique : Imiprothrine® de qualité technique (appelée ci-après imiprothrine).

Propriétés	Résultats	Commentaires
Couleur et état physique	Liquide visqueux couleur d'ambre	
Odeur	Légèrement sucrée	
Température ou plage de fusion	S. O.	
Température ou plage d'ébullition	Il y a dégradation de la matière active de qualité technique (MAQT) avant qu'on atteigne une température d'ébullition	
Densité	1,122	
Pression de vapeur à 25 °C	$1{,}86 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatile
Constante d'Henry à 20 °C	$6{,}25 \times 10^{-6}$ Pa	Non volatile
UV ou spectre visible	Pas d'absorbance dans l'UV ni dans le spectre visible	Faible potentiel de phototransformation
Solubilité (mg/L) dans l'eau à 20 °C	pH 6,5 — mg/L 93,5	Soluble
Solubilité (g/L) dans les solvants organiques	Solvant — Solubilité *n*-octanol — soluble méthanol — soluble acétonitrile — soluble acétone — soluble hexane — 6,2 g/L	
Coefficient de partage *n*-octanol/eau (log K_{oe})	pH 6,2–6,6 — log K_{oe} 2,9	Potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation
Constante de dissociation	S. O. Le composé ne se dissocie pas.	
Stabilité (température, métaux)	Stable pendant 14 jours à 54 °C. Stable lorsqu'il est en contact avec de l'acier enrobé de résine ou de l'acier non enrobé.	

Concentré de fabrication : Multicide® Intermediate 2734, appelé ci-après Multicide® 2734.

Garantie (exprimée en valeur nominale) :

imiprothrine	8,0 %
d-phénothrine	10,0 %
N-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK®264)	20,0 %

Concentré de fabrication : Pralle® (produit pour la fabrication, appelé ci-après Pralle).

Garantie (exprimée en valeur nominale) :

imiprothrine	50,5 %

Préparation commerciale : Multicide® Pressurized Roach Spray 27341 (aérosol contre les blattes, appelé ci-après Multicide® 27341).

Propriétés	**Résultats**
Couleur	Blanc opaque
Odeur	Distillat de pétrole
État physique	Liquide
Type de formulation	Bouillie sous pression
Garantie (exprimée en valeur nominale)	imiprothrine 0,40 % *d*-phénothrine 0,50 % N-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK®264) 1,00 %
Matériau et description du contenant	Contenant pour aérosol, en métal enrobé
Densité	0,900 à 20 °C
pH d'une dispersion à 1 % dans l'eau	6,7
Pouvoir oxydant ou réducteur	N'est ni oxydant ni réducteur
Stabilité à l'entreposage	Chimiquement stable pendant 12 mois à 37,8 °C
Explosibilité	S. O.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle qu'obtenue

Une méthode fondée sur la chromatographie gazeuse (CG) a été utilisée pour l'analyse de la matière active et deux méthodes de CG ont servi à analyser les principales impuretés apparentées structurellement, présentes dans le produit de qualité technique (≥0,1 %). Ces méthodes se sont révélées suffisamment spécifiques et d'une bonne linéarité, et elles sont assez précises et assez exactes.

2.2 Méthode d'analyse de la formulation

Une méthode fondée sur la CG a servi à analyser la matière active dans la formulation. Il a été établi que cette méthode est suffisamment spécifique et d'une bonne linéarité, qu'elle est assez précise et assez exacte, et enfin qu'elle convient comme méthode de contrôle pour s'assurer que la loi est bien observée.

Conclusion : les données chimiques pour l'imiprothrine, le Pralle, le Multicide® 2734 et le Multicide® 27341 sont complètes. La matière active de qualité technique (MAQT) a été complètement analysée, et les spécifications sont fondées sur l'analyse de la matière active et des impuretés dans sept lots à l'aide de méthodes d'analyse spécifiques et validées. La MAQT ne devrait pas contenir d'impuretés ni de microcontaminants figurant sur la liste de substances de la Voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST). Les propriétés physicochimiques requises pour la MAQT et la préparation commerciale ont été déterminées à l'aide de méthodes acceptables. On a employé une méthode fondée sur la CG, pleinement validée pour l'analyse de la matière active dans la formulation.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets d'importance sanitaire pour les hommes et les animaux, causés par leur exposition à la matière active ou à ses impuretés, ou encore à leurs produits de transformation (voir annexe I).

Des études de toxicocinétique chez les rats, avec les isomères cis et trans de l'imiprothrine ont révélé une absorption rapide, avec excrétion principalement par l'urine et, en quantités moindres, par les fèces et l'air expiré. Il n'y avait pas de différence apparente dans la vitesse et le degré d'absorption et d'excrétion d'un sexe à l'autre, mais l'administration de l'isomère trans a entraîné des concentrations plus élevées dans le sang, comparativement à l'isomère cis. L'imiprothrine était distribuée généralement et uniformément dans les tissus, la proportion la plus élevée se situant dans le foie. Il n'y avait pas de différence apparente d'un sexe à l'autre dans la distribution tissulaire ni dans le profil des métabolites. L'imiprothrine se trouvait fortement métabolisée, avec plus de 11 métabolites urinaires différents et jusqu'à 15 métabolites fécaux différents après l'administration de l'isomère cis. L'administration de l'isomère trans a conduit à la

détection de 11 métabolites urinaires et de 12 métabolites fécaux. Parmi les principales réactions métaboliques il y avait le clivage du lien ester et la déshydroxyméthylation des alcools résultants, l'hydroxylation du noyau imidazolidine, la désalkylation du groupe prop-2-ynyle et l'oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne latérale isobuténylе.

L'imiprothrine est modérément toxique si l'exposition est par voie orale, légèrement toxique par inhalation, et faiblement toxique si l'exposition a lieu par voie cutanée. Le composé n'est pas un irritant oculaire et n'irrite que de façon minime la peau. L'imiprothrine est considérée comme un sensibilisant. Parmi les signes cliniques de toxicité observés après exposition par voie orale et par inhalation, on peut citer les suivants : ataxie, respiration irrégulière, incontinence urinaire, marche sur les orteils, tremblements.

Des études de toxicité aiguë avec le Pralle (54,8 % d'imiprothrine) ont révélé une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Les signes cliniques de toxicité après exposition par voie orale et par inhalation étaient semblable à ceux observés dans le cas de l'imiprothrine de qualité technique. Le Pralle n'était pas un irritant pour la peau et n'irritait que de façon minime les yeux. Les essais de sensibilisation de la peau n'ont pas donné de résultat positif en utilisant les mêmes méthodes que celles employées pour évaluer le pouvoir sensibilisant de la MAQT.

Le profil de toxicité aiguë du Multicide® 2734 (16 % d'imiprothrine plus d'autres matières actives) a révélé une faible toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Bien qu'aucun cas de mortalité n'ait été constaté lors de l'étude de toxicité aiguë par voie cutanée, on a observé une diminution de l'activité des pattes postérieures chez l'espèce étudiée (lapin). Le seul signe de toxicité clinique était l'inactivité constatée lors de l'étude de toxicité aiguë par inhalation. Le Multicide® 2734 n'était pas un irritant pour la peau et irritait les yeux de façon minime. On considère que le produit est un sensibilisateur potentiel.

Le Multicide® 27341 (à 5 % de Multicide® 2734) a entraîné une faible toxicité aiguë lors des essais de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation. Le profil des signes cliniques était pratiquement le même que celui obtenu avec le Multicide® 2734. Le produit était un irritant minime pour les yeux et un irritant modéré pour la peau. Il a donné une réaction positive lors d'essais de sensibilisation de la peau.

On a administré des doses répétées par voie orale (rats, souris), par voie cutanée (rats) et par inhalation (rats). La toxicité systémique résultant d'une exposition cutanée à court terme se limitait à des effets sur le gain de poids corporel (m.c.). Mais, après exposition par voie orale et par inhalation, les principaux effets toxiques consistaient en une altération des paramètres érythrocytaires (numération), ce qui laisse supposer une anémie régénérative (augmentation de la numération réticulocytaire, diminution de la numération érythrocytaire, de l'hémoglobine [Hb] et de l'hématocrite [Ht]. Les signes cliniques de toxicité, attribuables au traitement, ne se retrouvaient que dans l'étude à court terme avec

exposition par inhalation, et il y avait une bonne corrélation avec les signes observés après une exposition aiguë par voie orale et par inhalation. Parmi les effets significatifs résultant de l'administration répétée d'imiprothrine, on peut citer des changements au niveau du poids corporel et du gain de poids corporel, des effets sur le foie, les glandes salivaires et la rate (augmentation de leur poids, effets pathologiques), et la perte des poils ou des moustaches (effet observé dans l'étude d'oncogénécité avec la souris). Il ne semblait y avoir aucune différence d'un sexe à l'autre, ni d'une espèce à l'autre, pour ce qui est de la sensibilité à la plupart des effets toxiques. En passant de l'administration à court terme à une administration chronique, on n'a pas observé d'augmentation significative de la toxicité de l'imiprothrine. Une étude d'une durée d'un an avec le chien (non présentée à l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire [ARLA], mais pour laquelle on disposait d'un résumé d'une évaluation du California Department of Pesticide Registration) a révélé un profil de toxicité semblable à celui décrit ci-dessus, ainsi que des valeurs comparables pour la dose sans effet nocif observé (DSENO) et le seuil avec effet nocif observé (SENO) dans le cas des principaux effets toxiques.

Rien dans la base de données ne laissait supposer que l'imiprothrine exerçait des effets nocifs sur le système endocrinien des mammifères ou qu'il y avait augmentation de la sensibilité chez les jeunes. L'imiprothrine n'était pas tératogène pour les rats ou les lapins, même si certains effets ont été observés au niveau du développement (anomalies squelettiques) aux doses associées à une toxicité maternelle. Lors d'une étude de la reproduction portant sur plusieurs générations, on a constaté chez des petits une diminution du poids corporel et une augmentation de l'incidence de certaines anomalies squelettiques (côtes ou région lombaire), ainsi que les signes d'une toxicité parentale systémique; mais, il n'y avait aucun effet sur la capacité de reproduction des parents.

Lors d'essais de génotoxicité, les résultats d'ensemble de la batterie d'essais in vitro et in vivo montrent que l'imiprothrine n'est pas génotoxique; cependant, des résultats positifs ont été obtenus par activation métabolique exogène lors d'un essai in vitro pour les aberrations chromosomiques avec des cellules pulmonaires d'hamster chinois.

Après administration chronique du produit, le pouvoir oncogène n'a pas été établi chez le rat. Chez la souris, l'incidence d'adénocarcinomes alvéolaires chez les mâles et d'adénomes-adénocarcinomes alvéolaires combinés chez les deux sexes s'est élevée seulement à la dose la plus forte (7000 parties par million [ppm]) et cette incidence a été considérée comme imprévue et accidentelle.

Plusieurs études ont porté sur la neurotoxicité de l'imiprothrine après administration d'une dose unique par voie orale à des rats. Les signes de neurotoxicité étaient les suivants : coups saccadés des pattes antérieures, baisse de l'activité locomotrice, salivation, coloration de l'urine, tremblements, convulsions et diarrhée. Même si on n'a observé aucun effet attribuable au traitement sur le poids du cerveau, ni aucune modification structurelle du tissu du système nerveux, il n'a pas été possible d'obtenir une DSENO pour les effets neurotoxiques. Les SENO était de 100 mg/kg (m.c.) chez les femelles et de 200 mg/kg m.c. chez les mâles.

3.2 Choix d'un effet toxicologique pour l'évaluation du risque d'exposition occasionnelle ou professionnelle

On a déterminé que le Multicide® 27341 exerçait une faible toxicité aiguë après une étude de toxicité par voie orale, par voie cutanée et par inhalation, avec irritation minime des yeux et irritation modérée de la peau. Des essais de sensibilisation de la peau ont donné une réaction positive.

Comme l'exposition serait intermittente pour les personnes manipulant le produit, on a jugé que, dans le cas des DSENO, les études de 21 jours sur la toxicité par voie cutanée et de 28 jours sur la toxicité par inhalation seraient les plus pertinentes pour représenter les voies et la durée prévisibles de l'exposition professionnelle. Dans la première, le principal effet systémique était une diminution du poids corporel, alors que dans la seconde, il y avait des signes cliniques indicateurs de neurotoxicité.

Étant donné le laps de temps séparant deux applications (le produit ne doit pas être appliqué plus d'une fois par semaine) et le fait que l'imiprothrine est rapidement métabolisée et excrétée, on a également jugé approprié de considérer chaque application comme une exposition aiguë. À partir de là, le SENO de 100 mg/kg m.c. par jour de l'étude de neurotoxicité aiguë a été considéré comme la concentration minimale la plus pertinente pour les signes cliniques de neurotoxicité constatés dans la présente étude. De plus, vu qu'aucune DSENO n'a été établie pour cette étude, on a jugé bon de tenir compte d'un facteur d'incertitude additionnel de 3 pour l'évaluation du risque correspondant à cet effet toxicologique.

L'exposition post-traitement serait d'une durée intermédiaire, par voie cutanée (chez les adultes et les enfants) et par ingestion (chez les enfants). L'exposition par voie d'inhalation serait très peu élevée. Les valeurs de référence toxicologique les plus appropriées pour l'évaluation du risque de post-traitement est la DSENO de 300 mg/kg m.c. par jour de l'étude de 21 jours sur la toxicité par voie cutanée et la DSENO de 6 mg/kg m.c. par jour de l'étude de 90 jours sur les rats pour la voie orale. Dans chaque cas, les marges d'exposition cibles serait de 300 puisqu'une étude de neurotoxicité subchronique n'a pas été soumise.

3.3 Effets sur la santé humaine et animale, attribuables à l'exposition à la matière active ou aux impuretés qu'elle contient

3.3.1 Évaluation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits

Le Multicide® 27341 est une formulation aérosol prête à l'emploi dans les fissures et les crevasses à l'intérieur des habitations. La préparation commerciale proposée renferme la nouvelle matière active, soit l'imiprothrine (0,4 %).

L'exposition des occupants d'habitations appliquant le Multicide® 27341 a été évaluée selon la *Pesticide Handlers Exposure Database* (PHED, version 1.1). Les sous-ensembles de la PHED sont conformes aux critères d'évaluation de l'Accord de libre-échange nord-américain (ALENA) et représentent donc une base adéquate pour l'estimation de l'exposition des personnes qui manipulent ces produits aux fins des utilisations proposées.

Selon les données fournies par la PHED, l'exposition serait surtout de nature cutanée (< 1 % par inhalation). L'exposition résultant d'un dépôt sur la peau serait de 0,0233 mg de matière active (m.a.)/kg m.c. par jour (ajustement optimal de la tendance centrale). L'exposition résultant de l'inhalation serait de 0,000 137 mg m.a./kg m.c. par jour (ajustement optimal). En supposant que les degrés d'absorption par voie orale et par voie cutanée sont équivalents, l'exposition totale (dépôt cutané et inhalation) serait de 0,0231 mg m.a./kg m.c. par jour (ajustement optimal). Selon le profil d'emploi proposé, l'exposition pourrait se produire de façon intermittente au cours de l'année (c.-à-d. lors de brèves expositions, généralement pas plus d'une fois par semaine).

Dans le cas de l'occupant d'une habitation, qui pulvérise le Multicide® 27341, les marges d'exposition, spécifiques pour la voie, correspondant à des effets toxicologiques de la toxicité systémique étaient basées sur la DSENO de 5 mg/kg m.c. par jour de l'étude de 28 jours par inhalation chez les rats, avec comme base l'incidence plus grande de signes cliniques à la dose supérieure; et sur la DSENO de 300 mg/kg m.c. par jour de l'étude de toxicité de 21 jours par voie cutanée chez les rats, avec comme base le gain réduit de poids corporel à la dose supérieure. Pour la voie cutanée, la marge d'exposition est de > 12 000. Pour l'inhalation, elle est de 36 500. De plus, il y a une marge d'exposition de 4300 pour le SENO de 100 mg/kg m.c. par jour dans l'étude de neurotoxicité avec administration d'une seule dose par voie orale. Ces marges d'exposition sont considérées comme suffisantes.

3.3.2 Exposition occasionnelle

Étant donné le profil d'emploi restreint proposé (c.-à-d. dans les fissures et les crevasses seulement) et la faible pression de vapeur de l'imiprothrine (soit $1{,}86 \times 10^{-6}$ Pa à 25 °C), l'exposition des occupants (y compris l'adulte appliquant le produit) par inhalation était considérée comme très faible. Les données produites par le modèle Multichamber Concentration and Exposure (MCCEM) de l'EPA des États-Unis arrivent à la même conclusion.

Après des applications dans les fissures et les crevasses, l'exposition des occupants par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments est considérée comme peu élevée. Cependant, il est possible qu'il y ait exposition des enfants plus importante, toujours par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments, après des applications localisées.

Deux études portaient sur l'exposition potentielle par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments. Dans la première étude, des résidus transférables d'imiprothrine ont été caractérisés immédiatement après l'application d'un produit aérosol sur un tapis à l'aide d'une technique utilisant un applicateur-traîneau; la dissipation du produit a été déterminée après plusieurs intervalles de temps successifs (soit 2 heures, 6 heures et 24 heures après l'application). Les limites de l'étude (p. ex. l'absence de matrices d'échantillonnage autres que le tapis, les différences de formulation entre la substance étudiée et la formulation commerciale proposée, et le petit nombre de données localisées écartent la possibilité d'utiliser ces données de façon quantitative. Dans une seconde étude, on a, après le dépôt de l'imiprothrine sur diverses surfaces (plateau d'aluminium, bande de tissu), évalué la dissipation de la matière active en fonction du temps, dans des conditions environnementales variables à l'intérieur d'un bâtiment. Les résidus ont été analysés immédiatement après l'application, puis après une semaine, deux semaines, quatre semaines et huit semaines. Les limites de l'étude écartent toute possibilité d'utiliser ces données de façon quantitative. Cependant, les données montrent que les résidus d'imiprothrine se dissipent avec le temps dans un milieu intérieur.

Le demandeur a également utilisé des algorithmes à limite supérieure pour obtenir des estimations de l'exposition post-traitement pour le sous-groupe des jeunes après des applications localisées. Cependant, cette démarche ne donne pas des estimations suffisamment détaillées pour servir aux fins de l'évaluation du risque. On estime que les données sont insuffisantes pour évaluer l'exposition par voie cutanée et par ingestion autre que par les aliments, après des applications localisées de Multicide® 27341. Voilà la raison pourquoi l'énoncé suivant « Ne pas appliquer par épandage ou de façon localisée » sur l'étiquette proposée. Le palier 1 de l'évaluation du risque et de l'exposition démontre des marges adéquates d'exposition pour l'exposition post-traitement (exposition des adultes et des enfants) selon l'application dans les fissures et les crevasses. Pour réduire le potentiel d'exposition post-application, le produit doit être mis en marché avec un adaptateur de buse (dispositif semblable à une paille) pour le profilage du jet pulvérisé. Le mode d'emploi doit être modifié afin de donner des directives sur l'utilistion de l'adaptateur de buse.

3.3.3 Ouvriers

Sans objet, vu que le produit est proposé pour utilisation résidentielle

4.0 Résidus

Sans objet.

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

5.1 Résumé du comportement et du devenir de l'imiprothrine dans l'environnement

5.1.1 Transformation

L'imiprothrine était stable à l'hydrolyse à pH 5. Le temps de dissipation de 50 % de l'imiprothrine (TD_{50}) était de 58,6 jours à pH 7, et de 17,9 heures à pH 9. L'hydrolyse de l'imiprothrine était catalysée en milieu basique. Le principal produit de transformation qu'on a identifié était la N-carbamoyl-N-propargylglycine. Ces résultats montrent que l'imiprothrine serait persistante dans l'eau à pH 5, mais non à des valeurs supérieures à pH 7.

Étant donné que le profil d'emploi est limité à l'intérieur des bâtiments, on n'a pas mesuré les vitesses de biotransformation dans les sols et les systèmes aquatiques .

5.1.2 Mobilité

On n'a pas déterminé le coefficient d'adsorption de Freundlich (K_d) ni le coefficient d'adsorption de carbone organique (K_{co}), toujours pour la même raison, à savoir que le profil d'emploi est limité à l'intérieur des bâtiments. L'imiprothrine est soluble dans l'eau et non volatile. Sa solubilité, sa volatilité et son taux d'hydrolyse montrent que ce composé, s'il est libéré dans l'environnement, peut être lessivé dans les eaux souterraines ou entraîné dans les eaux de surface.

5.1.3 Produits de transformation

Le principal produit de transformation identifié positivement dans l'étude de l'hydrolyse était la CPG (N-carbamoyl-N-propargylglycine) (24,26 % de récupération totale à pH 7 à 30 jours; 87,28 % de récupération totale à pH 9 à 122,66 h) avec un produit de transformation mineur, la PGH (1-propargylimidazolidine-2,4-dione) (1,81 % de récupération totale à pH 7 à 30 jours; 4,26 % de récupération totale à pH 9 à 122,66 h). Il y avait également un pic non identifié (1,67 % de récupération totale à pH 7 à 30 jours; 5,07 % de récupération totale à pH 9 à 122,66 h). On n'a pas déterminé la quantité totale de CO_2 ni de composés volatils.

5.2 Concentrations prévues dans l'environnement

On n'a pas calculé les concentrations environnementales prévues dans les sols et l'eau, ni dans les végétaux.

6.0 Effets sur les espèces non ciblées

6.1 Espèces terrestres

Aucune donnée requise.

6.2 Espèces aquatiques

Aucune donnée requise.

6.3 Évaluation du risque environnemental

L'imiprothrine est hydrosoluble et non volatile. L'hydrolyse n'est sans doute pas une voie de transformation dans les eaux acides ou neutres, mais elle l'est dans les eaux alcalines. On n'a pas mesuré les vitesses de biotransformation ni les valeurs de K_d et K_{co}, vu que le profil d'emploi se limite à l'intérieur des bâtiments. Bien que la solubilité, la volatilité et le taux d'hydrolyse de l'imiprothrine montrent que ce composé, s'il est libéré dans l'environnement, peut être lessivé dans les eaux souterraines ou être entraîné dans les eaux de surface, il n'a pas été possible de quantifier ce risque. Le log K_{oe} pour l'imiprothrine est de 2,9, ce qui montre que l'imiprothrine possède un potentiel de bioconcentration ou de bioaccumulation.

6.4 Mesures d'atténuation

Il faut veiller avec une extrême prudence à ce que les produits contenant l'imiprothrine soient éliminés conformément aux recommandations de l'étiquette.

6.5 Données manquantes et clarifications

Au cours de l'évaluation de l'imiprothrine, on a noté un manque de données : l'étude de l'hydrolyse a montré qu'il y avait clivage de l'imiprothrine au niveau de la liaison N–CH_2 à pH 7 et 9, avec génération des produits de transformation mentionnés à la Section 5.1.3, ainsi que d'une fraction cyclopropanecarboxylique. Le composé à l'étude a été radiomarqué sur le noyau imidazolidine seulement. Aucune information n'a donc pu être obtenue sur le taux de transformation de la fraction cyclopropane-carboxylique ou des produits résultant de l'hydrolyse.

Il faudrait obtenir des données sur la transformation de la fraction cyclopropane-carboxylique résultant de l'hydrolyse de la molécule d'imiprothrine. Étant donné que de nombreux pyréthroïdes ont une structure comparable, on devrait pouvoir trouver cette information dans la documentation scientifique.

7.0 Résumé intégré sur l'efficacité

7.1 Efficacité contre les organismes nuisibles domestiques

Des études au laboratoire visant à évaluer l'efficacité de l'imiprothrine contre les blattes, ainsi que l'efficacité du Multicide® 27341 (0,4 % d'imiprothrine, 0,5 % de *d*-phénothrine et 1,0 % de N-octylbicycloheptènedicarboximide) contre divers organismes nuisibles domestiques, ont été examinées dans le cadre de la demande d'homologation du Multicide® 27341 par McLaughlin Gormley King Company du Minnesota.

Les essais au laboratoire de l'imiprothrine ont montré que le produit à 0,4 % d'imiprothrine, appliqué sous forme d'aérosol à une dose de 180 mg m a./m^2, a permis d'exterminer 40 % des blattes germaniques après 48 h, ce qui confirme que l'imiprothrine a des propriétés insecticides et peut être considérée comme une matière active. De plus, l'application d'aérosol à 0,4 % d'imiprothrine a rapidement foudroyé (100 % en < 40 s) des blattes germaniques, soit tout seul, soit en combinaison avec 1 % de N-octylbicycloheptènedicarboximide (MGK®264), ou encore comme constituant du Multicide® 27341 (soit avec 0,5 % de *d*-phénothrine en plus de l'imiprothrine et du MGK®264).

On a évalué les études effectuées au laboratoire sur l'efficacité du Multicide® 27341 pour l'extermination des blattes, des fourmis noires gâte-bois, des grillons domestiques, des cloportes communs, des araignées, des puces de chat, des tiques sanguines et des organismes nuisibles dans les produits entreposés (soit le cucujide dentelé, le tribolium brun de la farine et le charançon du riz). Le Multicide® 27341 a permis de supprimer de façon acceptable (> 95 %) les blattes germaniques à la dose de 899 mg m.a./m^2 (189 mg d'imiprothrine/m^2) ou plus. Il y avait suppression acceptable de la blatte d'Amérique et de la blatte orientale (mortalité respective de 100 et 88 %) à des doses d'environ 3000 mg m.a./m^2 (626–638 mg d'imiprothrine/m^2) du produit. Le Multicide® 27341 appliqué à des doses de 277–2371 mg m.a./m^2 (58–500 mg d'imiprothrine/m^2) a également permis de supprimer de façon satisfaisante (88–100 %) les fourmis noires gâte-bois, les grillons domestiques, les cloportes communs, les araignées, les tiques sanguines, les puces de chat et les organismes nuisibles dans les produits entreposés. On n'a pas déterminé les doses efficaces minimales lorsqu'il y avait 100 % de mortalité.

En se basant sur ces données, il est possible d'accorder l'homologation du Multicide® 27341 selon les instructions de l'étiquette, à savoir que le produit doit être appliqué à un rythme de cinq secondes par mètre linéaire d'une hauteur de 15 cm. Pour les applications dans les fissures et les crevasses, cela donne une dose d'environ 3498 mg m.a./m^2 (733 mg d'imiprothrine, 910 mg de *d* phénothrine et 1855 mg de N-octylbicycloheptènedicarboximide) dans une zone large de 3 cm d'une bande qui a une largeur totale de 8 cm, zone où se trouve concentrée la pulvérisation.

7.2 Lutte intégrée antiparasitaire et acquisition de la résistance à l'imiprothrine

L'utilisation du Multicide® 27341 ne serait pas incompatible avec les pratiques actuelles de lutte intégrée. L'homologation ajouterait un autre pyréthroïde synthétique et une formulation à combinaison synergiste au marché des substances à usage domestique.

L'imiprothrine est une nouvelle matière active, et on ne sait pas encore si elle peut rendre résistants les arthropodes figurant sur la liste du projet d'étiquette provisoire. Étant donné que son mode d'action est équivalent à celui des autres pyréthroïdes synthétiques actuellement homologués dans cette classe de substances à usage domestique destinées au traitement des locaux, son homologation n'est pas considérée comme pouvant contribuer à une quelconque stratégie de gestion de la résistance.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Matière active : pendant l'évaluation de l'imiprothrine, l'ARLA, après considération de la PGST et de la directive d'homologation Dir99-03, a déterminé que le log K_{oe} de l'imiprothrine est de 2,9, ce qui est inférieur à la valeur seuil ≥ 5,0 pour les substances de la Voie 1 de la PGST. En se basant sur cela, l'ARLA a conclu que l'imiprothrine ne répond pas aux critères de classification correspondant à la Voie 1 de la PGST. (Se reporter à la directive d'homologation Dir99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*, 12 mars 1999).

Produits de transformation : l'information fournie n'est pas suffisante pour pouvoir déterminer si les produits de transformation de l'imiprothrine satisfont aux critères de classification dans la Voie 1 de la PGST. Cependant, comme l'imiprothrine est destinée à être utilisée uniquement à l'intérieur de bâtiments, son impact sur l'environnement sera minime.

Préparations commerciales : les préparations commerciales ne renferment aucun produit de formulation inscrit sur la liste des substances de la Voie 1 de la PGST. À noter, cependant, que la préparation commerciale Multicide® 27341 contient un distillat de pétrole (CAS numéro 64742-47-8) comme solvant. Il s'agit d'un composé inerte de la Liste 2 de l'EPA (États-Unis). Les composés inscrits sur cette liste sont des toxines potentielles et feront l'objet d'essais hautement prioritaires aux États-Unis.

Microcontaminants : l'imiprothrine de qualité technique ne renferme aucune impureté présentant des problèmes toxicologiques, ni aucun microcontaminant de la Voie 1 de la PGST.

9.0 Décision réglementaire

L'Imiprothrine® de qualité technique, l'intermédiaire de fabrication Pralle®, l'intermédiaire Multicide® 2734 et l'aérosol anti-blattes Multicide® 27341 peuvent recevoir une homologation temporaire pour autant que l'aérosol anti-blattes Multicide® 27341 soit mis en marché avec un adaptateur de buse (dispositif semblable à une paille) pour le profilage du jet pulvérisé et à la condition que les éléments suivants soient fournis :

- étude de neurotoxicité subchronique et étude de neurotoxicité au niveau du développement pour mieux définir le potentiel neurotoxique de l'imiprothrine. L'étude de neurotoxicité subchronique est requise pour évaluation avant la fin de l'année 2004. L'échéancier de la soumission pour l'étude de DNT doit être fait en même temps que l'appel de données de l'EPA pour les pyréthroïdes synthétiques. Les renseignements sur l'horaire de l'appel de données de l'EPA pour les pyréthroïdes seront fournis à l'ARLA aussitôt que l'horaire sera connu.

- données sur la transformation de la fraction cyclopropanecarboxylique obtenue par hydrolyse de la molécule d'imiprothrine. (Étant donné que de nombreux pyréthroïdes synthétiques ont une structure comparable, on devrait pouvoir trouver cette information dans la documentation scientifique.) Ces données sont exigées car l'étude de l'hydrolyse a montré qu'il y avait clivage de l'imiprothrine au niveau de la liaison N–CH_2 à pH 7 et 9, avec génération des produits de transformation mentionnés à la Section 5.1.3, ainsi que d'une fraction cyclopropanecarboxylique. Le composé à l'étude a été radiomarqué sur le noyau imidazolidine seulement. Aucune information n'a donc pu être obtenue sur le taux de transformation de la fraction cyclopropanecarboxylique ou des produits résultant de l'hydrolyse.

Liste d'abréviations

ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
CAS	Chemical Abstracts Service
CG	chromatographie en phase gazeuse
CL_{50}	concentration létale 50 %
CMM	cote maximale moyenne
DL_{50}	dose létale 50 %
DSENO	dose sans effet nocif observé
DT_{50}	temps de dissipation de 50 % du produit
EPA	Environmental Protection Agency
h	heure
Hb	hémoglobine
Ht	hématocrite
IIP	indice d'irritation primaire
K_d	coefficient d'adsorption de Freundlich
K_{co}	coefficient d'adsorption de carbone organique
K_{oe}	coefficient de partage octanol-eau
m.a.	matière active
m.c.	poids corporel
MCCEM	Multichamber Concentration and Exposure Model
NZB	Néo-Zélandais blanc
PGST	Politique de gestion des substances toxiques
PHED	Pesticide Handlers Exposure Database
ppm	parties par million
SENO	seuil avec effet nocif observé

Annexe I Tableau récapitulatif des études de toxicité avec l'imiprothrine

Métabolisme

Vitesse et degré d'absorption et d'excrétion : absorption rapide; concentrations pics dans le sang atteintes après 1-9 h de l'administration; les concentrations dans le sang sont demeurées élevées jusqu'à environ 12 h, puis ont disparu rapidement. Les demi-vies biologiques d'élimination variaient de 6 à 12 h. Il n'y avait pas de différence apparente d'un sexe à l'autre; cependant, l'administration de l'isomère trans a donné des concentrations sanguines plus élevées que l'isomère cis. Excrétion rapide : environ 78–85 % de l'isomère cis était excrété dans l'urine et 4–15 % dans les fèces en l'espace de 24 h; environ 1–3 % de la dose administrée était excrétée dans l'air expiré. Environ 90–93 % de l'isomère trans était excrété dans l'urine en l'espace de 24 h, 4–7 % dans les fèces et 0,3–0,6 % dans l'air expiré.

Distribution et organe(s) cible(s) : après administration par voie orale de n'importe lequel des isomères, l'imiprothrine était distribuée largement et relativement uniformément dans les tissus. Les concentrations pics dans les tissus étaient atteintes 3 h après l'administration de la dose la plus faible, et 6 h après l'administration de la dose la plus forte. Les plus grandes proportions se retrouvaient dans le foie; il y avait également des concentrations relativement élevées dans les poils, le sang, les cellules sanguines, les os et les reins. Après sept jours, les résidus dans les tissus étaient tous très faibles. Le taux d'élimination était moins rapide dans les tissus après administration de l'isomère cis. Il n'y avait pas de différence apparente d'un sexe à l'autre.

Métabolites: le parent S-41311 n'a été décelé ni dans le sang ni dans l'urine, et il n'y en avait que de petites quantités dans les fèces. Après administration de l'isomère cis, on a décelé jusqu'à 11 métabolites différents dans l'urine et 15 dans les fèces. Après administration de l'isomère trans, il y avait jusqu'à 11 métabolites différents dans l'urine et 12 dans les fèces. Parmi les principales réactions métaboliques, on peut citer le clivage de la liaison ester et la déshydroxyméthylation des alcools résultants, l'hydroxylation du noyau imidazolidine, la désalkylation du groupe prop-2-ynyle et l'oxydation du groupe ω-*trans*-méthyle dans la chaîne isobutényle.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude sur la toxicité aiguë : MAQT (95,3 %)			
Orale	Rats, Crj:CD 0, 500, 700 (femelles seulement), 1000, 1400, 2000, 2800 ou 4000 (mâles seulement) mg/kg	Dose létale 50 % (DL_{50}) : 900 mg/kg (femelles); 1800 mg/kg (mâles)	Modérément toxique, mortalité à ≥700 mg/kg chez les femelles et ≥ 1000 mg/kg chez les mâles; toutes les morts à 0,5–1 h après administration; parmi les signes cliniques observés à ces doses chez les deux sexes, il y avait une baisse d'activité spontanée, la pronation, la position de Sims, des tremblements, une marche ataxique, une respiration irrégulière, de l'incontinence urinaire et des taches sur la fourrure.
Cutanée	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, pas de mortalité, pas de signes cliniques négatifs et pas d'effet sur le poids corporel.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 0,418 ou 1,20 mg/L (réelles)	Concentration létale 50 % (CL_{50}) > 1,20 mg/L	Légèrement toxique, pas de mortalité; signes cliniques chez les deux sexes, notamment respiration irrégulière, marche sur les orteils, incontinence urinaire et pelage rude à ≥ 0,418 mg/L, après une heure d'exposition; signes additionnels notés à 1,20 mg/L chez les mâles et les femelles, notamment hypersensibilité, marche ataxique et perte de poils; ces signes sont absents au jour 9, excepté la perte de poils, qui s'est améliorée après le jour 13; gain de poids corporel plus faible chez les mâles à 0,418 mg/L au jour 3, et à 1,20 mg/L au jour 7; pas de mortalité, mais essais effectués jusqu'à 1,20 mg/L seulement; le produit est donc classé comme légèrement toxique.
Irritation des yeux	Lapins, Néo-Zélandais blancs (NZB) 0,1 mL	Cote maximale moyenne (CMM) : 0,56 Indice d'irritation primaire (IIP) : 3,7 (à une heure)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival observés après une heure; tous les signes d'irritation avaient disparu après 48 h.
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IIP : 0	Non irritant, pas de signes d'irritation chez aucun animal de l'étude.
Sensibilisation de la peau (essai de maximisation)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Sensibilisateur cutané potentiel	Sensibilisateur « léger », très faible érythème observé chez 3 des 20 animaux sensibilisés, avec des érythèmes modérés à graves chez les témoins positifs et aucune réaction chez les groupes non sensibilisés.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude sur la toxicité aiguë : Pralle® concentré de fabrication (54,8 % m.a.)			
Orale	Rats, Crj:CD (SD) 1000, 2000, 2600 (femelles seulement), 3200, 4000, 5000 (mâles seulement) mg/kg	DL_{50} : 2400 mg/kg (femelles), 4500 mg/kg (mâles)	Faible toxicité, mortalité à ≥ 2000 mg/kg chez les femelles et ≥ 4000 mg/kg chez les mâles, dans les 24 h après l'administration; signes cliniques observés chez les deux sexes à ≥ 2000 mg/kg, notamment baisse de l'activité spontanée, tremblements, convulsion clonique, marche ataxique, pronation, position de Sims, respiration irrégulière, incontinence urinaire et taches sur la fourrure; le gain de poids corporel était provisoirement altéré chez les deux sexes à ≥ 2000 mg/kg, du jour 1 jusqu'au jour 5.
Cutanée	Rats, Crj:CD 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, aucun signe clinique et aucun effet sur le poids corporel.
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2,81, 3,62 ou 4,43 mg/L	CL_{50} > 2,81 mg/L	Faible toxicité, mortalité à toutes les doses dans les 24 h après l'administration; signes cliniques observés chez les deux sexes dans la demi-heure après le début de l'exposition, notamment marche ataxique, marche sur les orteils, écoulement oculaire; hypersensibilité et tremblements, également notés à 3,62 mg/L; tous les signes avaient disparu au jour 7; gain de poids corporel temporairement altéré chez les deux sexes à ≥ 2,81 mg/L.
Irritation des yeux	Lapins, NZB 0,1 mL	CMM : 0 IIP : 1,3 (à une heure)	Irritation minime, légère rougeur et très faible chémosis conjonctival observés à une heure; tous les signes avaient disparu après 24 h.
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IIP : 0	Non irritant; aucun signe d'irritation chez aucun animal étudié.
Sensibilisation de la peau (essai de maximisation)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Hartley (mâles seulement)	Non sensibilisant	Non sensibilisant, aucun signe de sensibilisation.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude sur la toxicité aiguë : Multicide® 2734 (16 % m.a. plus d'autres matières actives)			
Orale	Rats, CrL:CD(SD)BR 5000 mg/kg	DL_{50} > 5000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, aucun signe clinique et aucun effet sur le poids corporel.
Cutanée	Lapins, Hra:(NZB)SPF 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; au jour 2, ralentissement de l'activité des membres postérieurs; au jour 14, signes d'irritation cutanée, notamment érythème, oedème, atonie et desquamation.
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 2,69 mg/L	CL_{50} > 2,69 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; inactivité notée chez les animaux pendant toute la période d'exposition.
Irritation des yeux	Lapins, NZB 0,1 mL	CMM : 1,3 IIP : 8,3 (à une heure)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux observés à une heure; tous les signes d'irritation avaient disparu après 72 h
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 0 IIP : 0	Non irritant; aucun signe d'irritation chez aucun animal étudié.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Crl:(HA)BR (mâles seulement)	Sensibilisant potentiel de la peau	Sensibilisant, érythème léger à marqué après un essai de provocation.
Étude sur la toxicité aiguë : Multicide® 27341 (5 % de Multicide® 2734)			
Orale	Rats, CrL:CD(SD)BR 5000 mg/kg	DL_{50} > 5000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité, aucun signe clinique et aucun effet sur le poids corporel.
Cutanée	Lapins, Hra:(NZB)SPF 2000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; au jour 2, ralentissement de l'activité des membres postérieurs; au jour 14, signes d'irritation cutanée, notamment érythème, oedème, atonie, desquamation, durcissement et fissuration.
Inhalation	Rats, Sprague–Dawley 3,82 mg/L	CL_{50} > 3,82 mg/L	Faible toxicité, aucune mortalité et aucun effet sur le poids corporel; inactivité notée chez les animaux pendant toute la période d'exposition.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Irritation des yeux	Lapins, NZB Pulvérisation d'une seconde	CMM : 1,8 IIP : 5,7 (après une heure)	Irritation minime, rougeur, chémosis et écoulement conjonctivaux observés après une heure; tous les signes d'irritation avaient disparu après 72 h.
Irritation de la peau	Lapins, NZB 0,5 mL	CMM : 3,8 IIP : 4,5	Irritation modérée, blanchiment et fissuration observés chez tous les animaux; érythème et oedème notés du jour 1 jusqu'au jour 7; tous les signes d'irritation ont disparu au jour 14.
Sensibilisation de la peau (méthode de Buehler)	Cobayes, Crl:(HA)BR (mâles seulement)	Sensibilisateur potentiel de la peau	Sensibilisateur, érythème très léger à modéré après un essai de provocation.
Études de toxicité à court terme			
Cutanée, 21 jours	Rats, Sprague–Dawley 5/sexe/dose à 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg m.c. par jour dans l'huile de maïs	Effets systémiques DSENO : 300 mg/kg par jour SENO : 1000 mg/kg m.c. par jour Effets cutanés DSENO : 1000 mg/kg m.c. par jour (mâles et femelles)	**Effets systémiques :** diminution du gain de poids corporel à 1000 mg/kg m.c. par jour **Effets cutanés :** légère augmentation de l'incidence et de la gravité de l'acanthose et de l'hyperkératose à 1000 mg/kg m.c. par jour chez les deux sexes, mais elles n'ont pas été jugées nocives.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Inhalation, 28 jours	Rats, Sprague–Dawley 10/sexe/dose à 0, 0,0024, 0,022 ou 0,186 mg/L dans l'huile de maïs, 4 h par jour, de façon continue pendant 28 jours (mâles) ou 29 jours (femelles)	DSENO : 0,022 mg/L (mâles et femelles) (5,0 mg/kg m.c. par jour, mâles; 6,0 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 0,186 mg/L (mâles et femelles) (environ 50 mg/kg m.c.)	**0,186 mg/L :** augmentation de l'incidence de signes cliniques, notamment respiration irrégulière, ralentissement de l'activité spontanée, salivation, marche sur les orteils, écoulement nasal et incontinence urinaire (chez les deux sexes); sauts, hyperactivité et tremblements (chez les femelles); la majorité des signes cliniques ont été observés à partir du jour 1, pendant l'exposition de 4 h; diminution du gain de m.c. chez les mâles et les femelles, augmentation de la numération réticulocytaire et diminution de Hb et de Ht (chez les deux sexes), diminution du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne en Hb (chez les mâles), diminution de la numération érythrocytaire (chez les femelles), augmentation du poids relatif du foie, foie plus foncé, augmentation du poids absolu et du poids relatif des glandes salivaires et hyperplasie des cellules acineuses des glandes salivaires (chez les deux sexes).
Régime alimentaire 90 jours	Rats, Crj:CD(SD) 12/sexe/dose à 0, 100, 3000, 6000 ou 10 000 ppm (0, 5,9, 179, 350 ou 611 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 6,7, 197, 399 ou 657 mg/kg m.c. par jour, femelles)	DSENO : 100 ppm (5,9 mg/kg m.c. par jour, mâles; 6,7 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 3000 ppm (179 mg/kg m.c. par jour, mâles; 197 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**3000 ppm et plus :** baisse du gain de m.c. et de la consommation d'aliments, diminution de Hb et de Ht (chez les deux sexes), augmentation de la γ-2-globuline, du cholestérol, des phospholipides et diminuiton des triglycérides (mâles); augmentation des réticulocytes (femelles) **6000 ppm et plus :** augmentation de l'albumine, des protéines totales, des leucocytes, des lyphocytes et des basophiles, temps de prothrombine prolongé et temps de thromboplastine activée (mâles); **10 000 ppm :** diminution de la γ-globuline et augmentation des réticulocytes et des neutrophiles (mâles); diminution de la numération érythrocytaire et augmentation de l'hypertrophie hépatocellulaire et hépatocytes éosinophiles (les deux sexes)

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Régime alimentaire 90 jours	Souris, Crj:CD-1 12/sexe/dose à 0, 1000, 3000, 5000 ou 7000 ppm (0, 130, 371, 643 ou 884 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 150, 435, 803 ou 1239 mg/kg m.c. par jour, femelles)	DSENO non déterminée SENO : 1000 ppm (130 mg/kg m.c. par jour, mâles; 150 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**1000 ppm et plus :** diminution de la numération érythrocytaire (mâles), augmentation de la numération réticulocytaire (mâles), augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie (mâles et femelles); **3000 ppm et plus :** diminution de la numération érythrocytaire (femelles), diminution de Hb et de Ht (mâles et femelles) **5000 ppm et plus :** augmentation du poids absolu et du poids relatif de la rate (mâles), diminution du poids absolu des ovaires; **7000 ppm :** augmentation de la numération réticulocytaire (femelles), légère augmentation des numérations leucocytaire et lymphocytaire (mâles), légère hypertrophie hépatocellulaire (mâles), augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire au niveau de la rate (mâles et femelles)

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité chronique et pouvoir oncogène			
Régime alimentaire 104 semaines	Rats, Crj:CD (SD) 50/sexe/dose à 0, 50, 250, 2500 ou 5000 ppm (0, 1,8, 8,7, 90 ou 180 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 2,2, 10,7, 109 ou 219 mg/kg m.c. par jour, femelles) Groupe complémentaire (14 rats/sexe/groupe) ont été sacrifiés à 52 semaines	Toxicité chronique DSENO : 250 ppm (8,7 mg/kg m.c. par jour, mâles; 10,7 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 2500 ppm (90 mg/kg m.c. par jour, mâles; 109 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**Non néoplasiques** **2500 ppm et plus :** altération des paramètres hématologiques (diminution de Ht, du volume globulaire moyen et de la teneur globulaire moyenne), augmentation des paramètres enzymatiques hépatiques (ALT, AST, GGT) chez les mâles à 5000 ppm, augmentation du poids du foie et des glandes salivaires, tuméfaction hépatique chez les mâles à 2500 ppm et chez les deux sexes à 5000 ppm, tuméfaction des glandes salivaires uniquement chez les mâles à 5000 ppm, augmentation de l'incidence de l'hypertrophie des cellules acineuses dans les glandes salivaires submandi-bulaires chez les deux sexes, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose de la rate chez les femelles à 2500 et 5000 ppm à la semaine 52, et à un degré beaucoup moindre à la semaine 104, augmentation de l'incidence des foyers d'altération cellulaire au niveau du foie et hyperplasie du canal cholédoque chez les femelles à ≥ 2500 ppm. **Oncogénicité** Dans cette étude, aucun pouvoir oncogène n'a été constaté chez les rats à la dose la plus élevée.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Régime alimentaire 78 semaines	Souris, Crj:CD-1 51/sexe/dose à 0, 100, 3500 ou 7000 ppm (0, 10, 354 ou 702 mg/kg m.c. par jour, mâles; 0, 12, 409 ou 814 mg/kg m.c. par jour, femelles) Plus 15/sexe/groupe à 52 semaines	**Toxicité chronique** DSENO : 100 ppm (10,2 mg/kg m.c. par jour, mâles; 11,8 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO : 3500 ppm (354 mg/kg m.c. par jour, mâles; 409 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**Effets non néoplasiques** **3500 ppm et plus :** augmentation de la mortalité chez les femelles; diminution de la m.c. et du gain de m.c. chez les deux sexes; augmentation absolue et relative du poids du foie chez les deux sexes à 52 semaines et chez les femelles seulement à 78 semaines; augmentation de l'incidence de la décoloration en noir du foie chez les deux sexes des animaux sacrifiés avant la fin et des animaux du groupe principal; **Effets sur le foie :** augmentation de l'incidence de l'hypertrophie hépatocellulaire chez les deux sexes, et des foyers d'altération cellulaire chez les mâles; **7000 ppm :** augmentation de la mortalité chez les femelles, augmentation de l'incidence de la perte de poils et des moustaches chez les deux sexes; diminution de la m.c. et du gain de m.c. chez les deux sexes, diminution de la consommation d'aliments chez les deux sexes, augmentation du poids absolu et relative du foie chez les deux sexes au sacrifice avant la fin et à 78 semaines, avec augmentation de l'incidence de la décoloration en noir du foie, de l'hypertrophie hépatocellulaire et des foyers d'altération cellulaire au niveau du foie chez les deux sexes; À 52 semaines, les paramètres hématologiques se trouvent altérés chez les mâles : diminution de la numération érythrocytaire, de Hb et de Ht et augmentation des réticulocytes, légère anémie régénérative; Aucun effet apparent sur la moelle osseuse et aucun signe d'anémie à 78 semaines;

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
(suite)			**Effets néoplasiques** **7000 ppm :** augmentation de l'incidence d'adénocarcinomes alvéolaires chez les mâles et d'adénomes-adénocarcinomes alvéolaires combinés chez les deux sexes. Cette augmentation est considérée comme imprévue et accidentelle.
Toxicité au niveau de la reproduction et du développement			
Reproduction sur plusieurs générations	Rats, Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague–Dawley) 30/sexe/dose 0, 200, 2000 ou 6000 ppm (0, 12, 126 ou 369 mg/kg m.c. par jour, mâles avant accouplement; 0, 15, 144 ou 423 mg/kg m.c. par jour, femelles, avant accouplement)	**Toxicité parentale** DSENO = 200 ppm (15 mg/kg m.c. par jour) (femelles); 2000 ppm (126 mg/kg m.c. par jour) (mâles) SENO = 2000 ppm (144 mg/kg m.c. par jour) (femelles); SENO = 6000 ppm (369 mg/kg m.c. par jour) (mâles) **Toxicité pour la reproduction** DSENO = 6000 ppm (369 mg/kg m.c. par jour, mâles; 423 mg/kg m.c. par jour, femelles) **Toxicité pour la progéniture** DSENO = 2000 ppm (126 mg/kg m.c. par jour, mâles; 144 mg/kg m.c. par jour, femelles) SENO = 6000 ppm (369 mg/kg m.c. par jour, mâles; 423 mg/kg m.c. par jour, femelles)	**Toxicité parentale** **2000 ppm et plus :** hémosidérose splénique plus grave chez les femelles parentales P_1 **6000 ppm :** augmentation du poids du foie (chez les femelles des deux générations, mais chez les mâles P_1 seulement), diminution du gain de m.c. et de la consommation alimentaire chez les deux sexes des deux générations, augmentation de l'incidence de l'hémosidérose splénique chez les deux sexes des deux générations. **Toxicité pour la reproduction** Aucun effet attribuable au traitement n'a été signalé. **Toxicité pour la progéniture** **6000 ppm :** diminution de la m.c. des petits chez F_1 et F_2, augmentation de l'incidence d'un surnombre de paires de côtes, d'une 14e côte, augmentation de l'ossification dans les vertèbres thoraciques et diminution de l'ossification dans les vertèbres lombaires (c.-à-d. d'anomalies squelettiques).

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Étude de plages de toxicité pour le dévelop-pement	Rats, Sprague–Dawley 10 femelles gravides/dose à 0, 400, 600, 800 ou 1000 mg/kg m. c. par jour aux jours 6 à 17 de la gestation.	**Toxicité maternelle** DSENO = 400 mg/kg m.c. par jour SENO (maternelle) : 600 mg/kg m.c. par jour **Toxicité pour le développement** DSENO = 600 mg/kg m.c. par jour SENO = 800 mg/kg m.c. par jour	**Toxicité maternelle** **600 mg/kg m.c. par jour et plus :** diminution de la consommation alimentaire moyenne au début de l'administration, signes cliniques de toxicité après 10 min d'administration (convulsion clonique, exophtalmie, incontinence urinaire et pronation). **800 mg/kg m.c. par jour et plus :** mortalité maternelle, diminution du gain de m.c. **Toxicité pour le développement** **800 mg/kg m.c. par jour et plus :** baisse de la m.c. du foetus. **Aucun signe de pouvoir tératogène.**
Toxicité pour le développement	Rats, Sprague–Dawley Crj:CD, 36 femelles/dose à 0, 50, 200 ou 600 mg/kg m.c. par jour aux jours 6 à 17 de la gestation (24 femelles utilisées pour l'étude des effets toxiques sur le développement, 12 gardées pour la phase de reproduction sans autre administration de la matière à l'essai)	**Toxicité maternelle** DSENO = 50 mg/kg m.c. par jour SENO = 200 mg/kg m.c. par jour **Toxicité pour le développement** DSENO = 50 mg/kg m.c. par jour SENO = 200 mg/kg m.c. par jour	**Toxicité maternelle** **200 mg/kg m.c. par jour et plus :** diminution du gain de m.c. et de la consommation alimentaire pendant la période d'administration **600 mg/kg m.c. par jour :** deux cas de mortalité attribués au traitement, signes cliniques, notamment tremblements, convulsion clonique, exophtalmie, pronation, marche titubante, incontinence urinaire **Toxicité pour le développement** **200 mg/kg m.c par jour et plus :** augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques (au niveau des côtes lombaires) **600 mg/kg m.c. par jour :** augmentation de l'incidence d'anomalies viscérales (résidu thymique dans le cou), les données de la phase de reproduction ont confirmé l'observation au niveau des côtes lombaires et ont montré que la maturation, le comportement et les capacités d'apprentissage de F_1 demeurent inchangés. **Aucun signe de pouvoir tératogène**

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m.c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Toxicité pour le développement	Lapins, JW-NIBS Phase I : 15 à 17 femelles gravides/dose à 0, 30, 100 ou 300 mg/kg m.c. par jour, aux jours 6 à 18 de la gestation. Phase II : 20 femelles gravides/dose à 0, 3, 10 ou 30 mg/kg m.c. par jour, aux jours 6 à 18 de la gestation.	**Toxicité maternelle** DSENO = 30 mg/kg m.c. par jour SENO = 100 mg/kg m.c. par jour **Toxicité pour le développement** DSENO = 100 mg/kg m.c. par jour SENO = 300 mg/kg m.c. par jour	**Toxicité maternelle** **100 mg/kg m.c. par jour et plus :** diminution du gain de m.c. et de la consommation alimentaire **300 mg/kg m.c. par jour :** mortalité, perte de m.c., avortements, urine rouge pâle **Toxicité pour le développement** **300 mg/kg m.c. par jour :** diminution de la m.c. moyenne du foetus, fusion des os propres du nez, hypoplasie du frontal. **Aucun signe de pouvoir tératogène**

Génotoxicité

Étude	Espèce ou souche ou type de cellule et concentrations ou doses employés	Résultats
Mutations génétiques chez les bactéries	Souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 et TA 1538 de *Salmonella typhimurium*; *Escherichia coli* WP2uvrA 156–5000 µg/plaque, avec et sans activation	Négatifs
Mutations génétiques dans des cellules de mammifères in vitro	Cellules V79 d'hamster chinois 44,4–150 µg/mL sans activation 50–200 µg/mL avec activation	Négatifs
Synthèse non programmée de l'ADN	Hépatocytes primaires provenant de rats Sprague–Dawley 250, 500 ou 1000 mg/kg (par gavage)	Négatifs. L'étude a été considérée comme supplémentaire à cause de l'absence de numérations des grains grossiers du noyau et des grains cytoplasmiques; l'étude pourrait être acceptée si l'information manquante est fournie.
Aberrations chromosomiques	Cellules pulmonaires CHL/IU d'hamster chinois 50–200, 75–300 µg/mL sans activation 25–100 µg/mL avec activation	Résultats positifs avec activation à 75 et 100 µg/mL; l'activité clastogène se manifestait par des cassures de chromatides et par des échanges.
Test micronoyau (in vivo)	Mâles et femelles de souris CD-1 ICR 19, 38 ou 75 mg/kg (intrapéritonéale)	Négatifs; les manifestations de toxicité dans le groupe traité à 75 mg/kg comprenaient deux cas de mortalité, des tremblements, des convulsions cloniques, la pronation, la marche ataxique et l'incontinence urinaire.

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Neurotoxicité			
Effets maximaux au niveau du comportement (étude complémentaire seulement)	Rats Crl:CD(SD)BR 2/sexe/dose; dose unique par voie orale (0, 500,1000, 2000 mg/kg m.c., mâles; 0, 250, 500, 1000 mg/kg m.c., femelles)		**Effets maximums dans le comportement au niveau de la batterie d'observations fonctionnelles :** 1,25–1,5 h après administration chez les mâles; 0,5–0,75 h après administration chez les femelles. **Effets maximums dans le comportement au niveau de l'activité motrice :** 2–2,25 h après administration chez les mâles; 0,75–1 h après administration chez les femelles. Des manifestations de neurotoxicité (coups saccadés des pattes antérieures, diminution de l'activité motrice moyenne, salivation, coloration de l'urine) ont été observées aux doses les plus faibles de l'étude (250 mg/kg m.c. pour les femelles, 500 mg/kg m.c. pour les mâles)
Évaluation de la toxicité aiguë par voie orale (étude complémentaire seulement)	Rats Crl:CD(SD)BR 2/sexe/dose 0, 250, 500, 1000 ou 2000 mg/kg m.c.	Dose maximale non létale : 1000 mg/kg m.c., femelles; 2000 mg/kg m.c., mâles	**2000 mg/kg m.c. :** tremblements, convulsions, diminution temporaire du gain de m.c. (mâles); un seul cas de mortalité (femelles) **1000 mg/kg m.c. :** convulsions (femelles) **500 mg/kg m.c. :** aucun signe clinique significatif noté ni chez les mâles ni chez les femelles

Étude	Espèce ou souche et doses	DSENO et SENO (mg/kg m. c. par jour)	Organes cibles, effets significatifs, commentaires
Batterie d'essais de neurotoxicité (acceptée pour l'étude de neurotoxicité aiguë, excepté qu'il n'y a aucune analyse neurochimique)	Rats Crl:CD(SD) 12/sexe/dose, dose unique par voie orale 0, 200, 600 ou 1000 mg/kg m.c., mâles; 0, 100, 300 ou 1000 mg/kg m.c., femelles	La DSENO n'a pas été déterminée SENO : 200 mg/kg m.c., mâles; 100 mg/kg m.c., femelles	**1000 mg/kg m.c. :** tremblements violents, diminution significative de l'activité motrice totale moyenne, deux cas de mortalité, coloration de l'urine, coups saccadés des pattes antérieures (femelles); légers tremblements chez l'un des animaux, coups saccadés des pattes antérieures, coloration de l'urine, diarrhée (mâles); **600 mg/kg :** coups saccadés des pattes antérieures, coloration de l'urine, diarrhée (mâles); **300 mg/kg :** salivation accrue; coloration de l'urine et coups saccadés des pattes antérieures (femelles); **200 mg/kg :** coups saccadés des pattes antérieures, coloration de l'urine, diarrhée (mâles); **100 mg/kg :** coloration de l'urine et coups saccadés des pattes antérieures (femelles); Aucun des signes ci-dessus n'a été observé chez les animaux témoins; le traitement n'a eu aucun effet sur la m. c. ni sur le poids absolu du cerveau, et n'a entraîné aucune pathologie grossière; Lors de l'évaluation neuropathologique, on n'a noté aucun changement structurel dans les tissus du système nerveux.